

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

RENÉ GAYET

Né à Landerneau, le 9 Septembre 1892

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
CHEF DES TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE
A L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES (COLLÈGE DE FRANCE)
LICENCIÉ ÈS-SCIENCES

Le

**Fonctionnement endocrinien du Pancréas
et sa régulation
sans le concours du Système Nerveux**

Travail du Laboratoire de Physiologie Pathologique de M. Hallion
à l'Ecole des Hautes Etudes (Collège de France)
et du Laboratoire de Physiologie de M. Delezenne à l'Institut Pasteur

Président : M. le Professeur CH. ACHARD

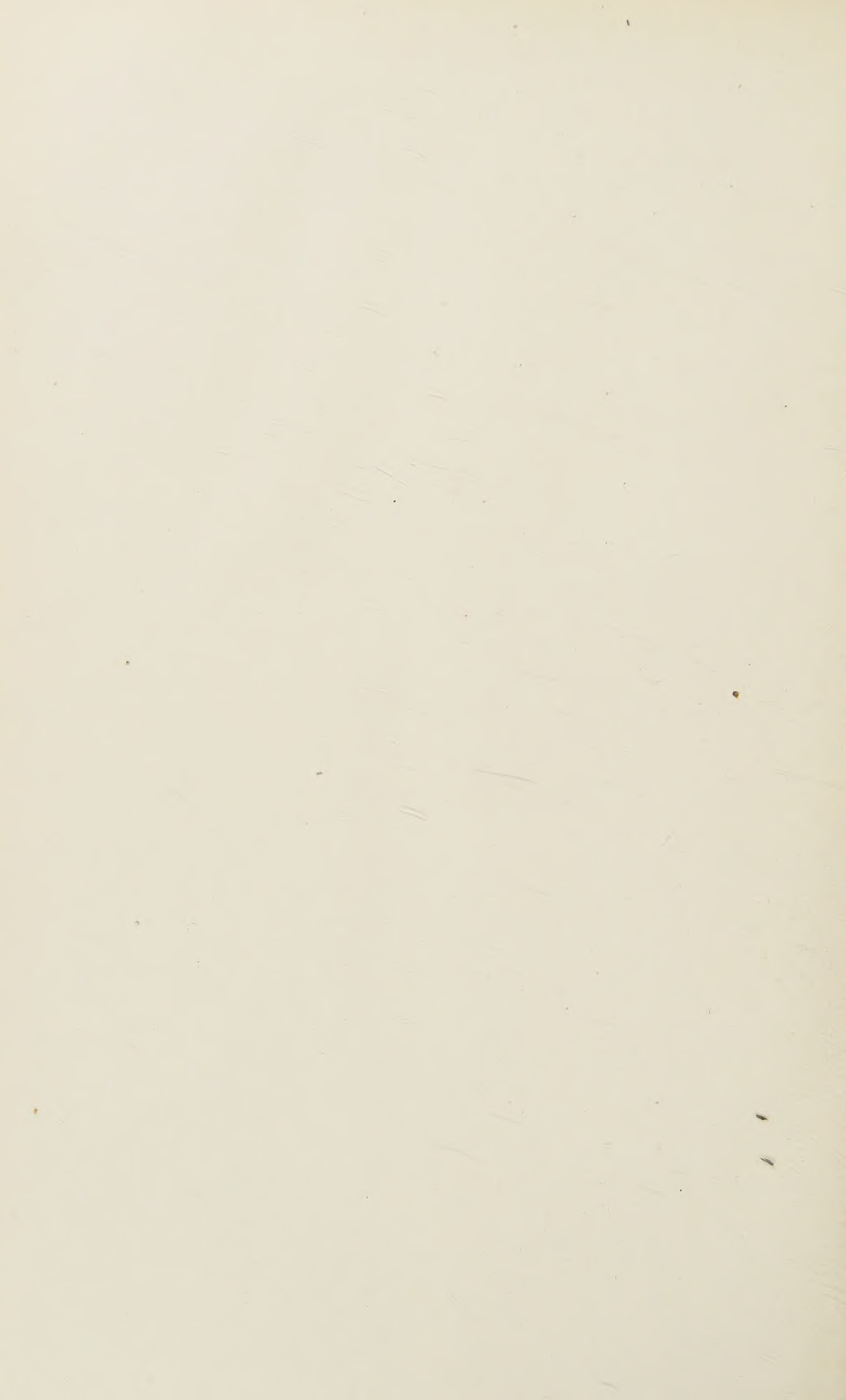
MASSON & C^{ie}, EDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN - PARIS VI^e

1928



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553023_0023



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1928

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

RENÉ GAYET

Né à Landerneau, le 9 Septembre 1892

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

CHEF DES TRAVAUX DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

A L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES (COLLÈGE DE FRANCE)

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

Le
Fonctionnement endocrinien du Pancréas
et sa régulation
sans le concours du Système Nerveux

Travail du Laboratoire de Physiologie Pathologique de M. Hallion
à l'Ecole des Hautes Etudes (Collège de France)
et du Laboratoire de Physiologie de M. Delezenne à l'Institut Pasteur

Président : M. le Professeur CH. ACHARD

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN - PARIS VI*

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	LEJARS.
Clinique urologique	GOSSET.
	TERRIER.
Clinique d'accouchements	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	CHABROL	Pathologie médicale.
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.	CHIRAY	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	CLERC	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	DEPRÉ	Hygiène.
BAUDOUIN ...	Pathologie médicale.	DOGNON	Physique.
RINET	Physiologie.	DONZELOT ...	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.	DUVOIR	Médecine légale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	ECALLE	Obstétrique.
BRULÉ	Pathologie médicale.	FIESSINGER ..	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	GARNIER	Pathologie expérimentale.
		GATELLIER ...	Pathologie chirurgicale.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE (suite)

MM.	MM.
HARVIER Pathologie médicale.	MONDOR Pathologie chirurgi- cale.
HEITZ-BOYER .. Urologie.	MOURE Pathologie chirurgi- cale.
HOVELACQUE .. Anatomie.	MULON Histologie.
HUTINEL Pathologie médicale.	PHILIBERT Bactériologie.
JOYEUX Parasitologie.	QUENU Pathologie chirurgi- cale.
LABBÉ (Henri). Chimie biologique.	RICHET Fils .. Physiologie.
LARDENNOIS .. Pathologie chirurgi- cale.	SEZARY Dermatologie et sy- philigraphie.
LEMAITRE Oto-rhino-laryngolo- gie.	VALLERY- RADOT (Pasteur)
LEROUX Anatomie pathologi- que.	VAUDESCAL .. Obstétrique.
LEVY-SOLAL .. Obstétrique.	VELTER Ophtalmologie.
LHERMITTE .. Pathologie mentale.	VERNE Histologie.
LIAN Pathologie médicale.	
MATHIEU Pathologie chirurgi- cale.	
METZGER Obstétrique.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.	MM.
GOUGEROT Pathologie médicale.	REITTERER Histologie.
GUENIOT Obstétrique.	TANON Pathologie médicale.
DEMELIN Obstétrique.	ZIMMERN Physique.
LEQUEUX Obstétrique.	

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DES COURS DE CLINIQUE à titre permanent

MM.	MM.
ALGLAVE Clinique chirurgicale.	LEREBoullet. Clinique médicale in- fantile.
AUVRAY Clinique chirurgicale.	LEBI Clinique médicale.
CHEVASSU Clinique chirurgicale.	MOCQUOT Clinique chirurgicale.
LAIGNEL- LAVASTINE ... Clinique médicale.	PROUST Clinique chirurgicale.
LE LORIER Clinique obstétricale.	SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
	VILLARET Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé..	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. Stomatologie. Education physique. Radiologie clinique.
FREY	
CHAILLEY-BERT	
LEDoux-LEBARD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

1870-1871
1871-1872
1872-1873
1873-1874
1874-1875

1875-1876
1876-1877
1877-1878
1878-1879
1879-1880

1880-1881
1881-1882
1882-1883
1883-1884
1884-1885

1885-1886
1886-1887
1887-1888
1888-1889
1889-1890

1890-1891
1891-1892
1892-1893
1893-1894
1894-1895

1895-1896
1896-1897
1897-1898
1898-1899
1899-1900

A LA MÉMOIRE

DE MON PÈRE

LE DOCTEUR P. GAYET

Médecin en Chef de la Marine

*Qui fut mon premier maître, et
m'a laissé le très bel exemple d'une
vie de travail et de dévouement.*

A LA MÉMOIRE

DE TOUS CEUX QUI ME FURENT CHERS

DE TOUS CEUX DU 19^e RÉGIMENT D'INFANTERIE

TOMBÉS AU CHAMP D'HONNEUR

A MA FEMME

*Ma collaboratrice à l'Hôpital et au
Laboratoire comme au Foyer.*

A MES ENFANTS

A MA MÈRE

*En hommage de ma très filiale et
très reconnaissante affection.*

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur CH. ACHARD

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Secrétaire Général de l'Académie de Médecine

*En hommage de ma gratitude et de
mon très respectueux attachement.*

AUX MAÎTRES QUI ONT INSPIRÉ CE TRAVAIL

A MON BEAU-PÈRE

M. le Docteur L. HALLION

Ancien Professeur suppléant au Collège de France
Directeur du Laboratoire de Physiologie Pathologique
à l'École des Hautes Études (Collège de France)
Membre de l'Académie de Médecine

*A qui je ne saurai dire assez ma
profonde reconnaissance pour sa pater-
nelle direction, sa précieuse tutelle dans
mon initiation à la recherche expéri-
mentale, et les conseils journaliers que
me prodigue son intelligente bonté.*

A M. le Professeur C. DELEZENNE

Professeur de Physiologie à l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

*Guide sûr, lui aussi, intellectuelle-
ment et moralement et dont j'ai pu me-
surer, dans la respectueuse intimité du
travail en commun, la culture scienti-
fique si haute, la précision d'esprit si
rigoureuse, la délicatesse de cœur si
exquise.*

A MES MAÎTRES DANS LES LABORATOIRES

A M. le Professeur J. NAGEOTTE

Professeur d'Histologie Comparée au Collège de France
Médecin de la Salpêtrière

*Qui nous fit l'honneur de nous admettre
comme préparateur dans son laboratoire.*

A M. le Professeur P. CARNOT

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a donné tant de témoignages
d'affectueux intérêt.*

A M. le Docteur LÉON BINET

Professeur Agrégé de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

En témoignage de vive amitié.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stagé : 1911-1912.

Hôpital Saint-Louis M. le Dr. ROCHARD (*in memoriam*)
— Beaujon M. le Prof. DEBOVE (*in memoriam*)

Externat : 1913-1914, 1919-1920.

Hôpital Saint-Louis M. le Docteur RIEFFEL.
— Saint-Antoine . . . M. le Docteur A. BÉCLÈRE.
— — M. le Dr. DECLOUX (*in memoriam*)
— Cochin. M. le Docteur A. PISSAVY.
— de la Pitié M. le Dr. O. JOSUÉ (*in memoriam*)
Hospice des Enfants-Assistés, M. le Docteur G. VARIOT.

Internat : 1920-1924

Hôtel-Dieu. M. le Docteur G. CAUSSADE.
Hôpital Saint-Louis M. le Docteur JULES RENAULT.
— Necker M. le Prof. RÉNON (*in memoriam*)
— — M. le Docteur L. TIXIER.
— — M. le Docteur J. TROISIER.
— — M. le Dr. P. RIBIERRE (*in memoriam*)
— Beaujon M. le Professeur Ch. ACHARD.

*En témoignage de reconnaissance pour
leur enseignement et l'intérêt qu'ils me
portèrent.*

AVANT-PROPOS

Les recherches que nous exposerons se rattachent, par un lien de filiation que nous devons d'abord indiquer, à celles que nous avons réalisées, avec nos maîtres MM. Delezenne et Hallion, sur le mécanisme d'action des excitants duodénaux de la sécrétion pancréatique. Ces dernières, brièvement rapportées à Strasbourg en avril 1927, à l'Association des Physiologistes de langue française (3), feront l'objet de publications ultérieures. Qu'il nous suffise de rappeler en quelques mots quel avait été leur but principal et de montrer comment une technique nouvelle, que nous y avons mise en œuvre, nous était apparue applicable à des investigations relatives non plus à la sécrétion externe, mais à la sécrétion interne du pancréas.

On sait que les acides ont la propriété de susciter, quand ils viennent au contact de la muqueuse duodénale, la sécrétion du suc pancréatique, et ainsi s'explique-t-on facilement que ce dernier entre en scène au moment précis où son intervention est requise, au moment où le chyme gastrique, liquide acide, commence de franchir le pylore par saccades successives. On sait aussi que des substances non acides, d'ailleurs peu nombreuses, telles que le chloral, l'essence de moutarde, l'éther, le formol, ont manifesté expérimentalement cette même propriété. On sait enfin que les acides agissent en provoquant la sécrétion interne d'un excitant chimique de la sécrétion pancréatique, la « sécrétine » de Bayliss et Starling.

Tous les autres excitants duodénaux de la sécrétion pancréatique mettent-ils en jeu le même processus humoral, ou

bien, conformément à une opinion qui a été soutenue, certains d'entre eux n'agissent-ils que par un mécanisme nerveux, c'est-à-dire en déterminant un réflexe, dont l'arc reliait à des nerfs sensibles du duodénum des nerfs sécrétoires du pancréas ? Telle était une des questions qu'avec MM. Delezenne et Hallion, nous nous étions proposé d'étudier.

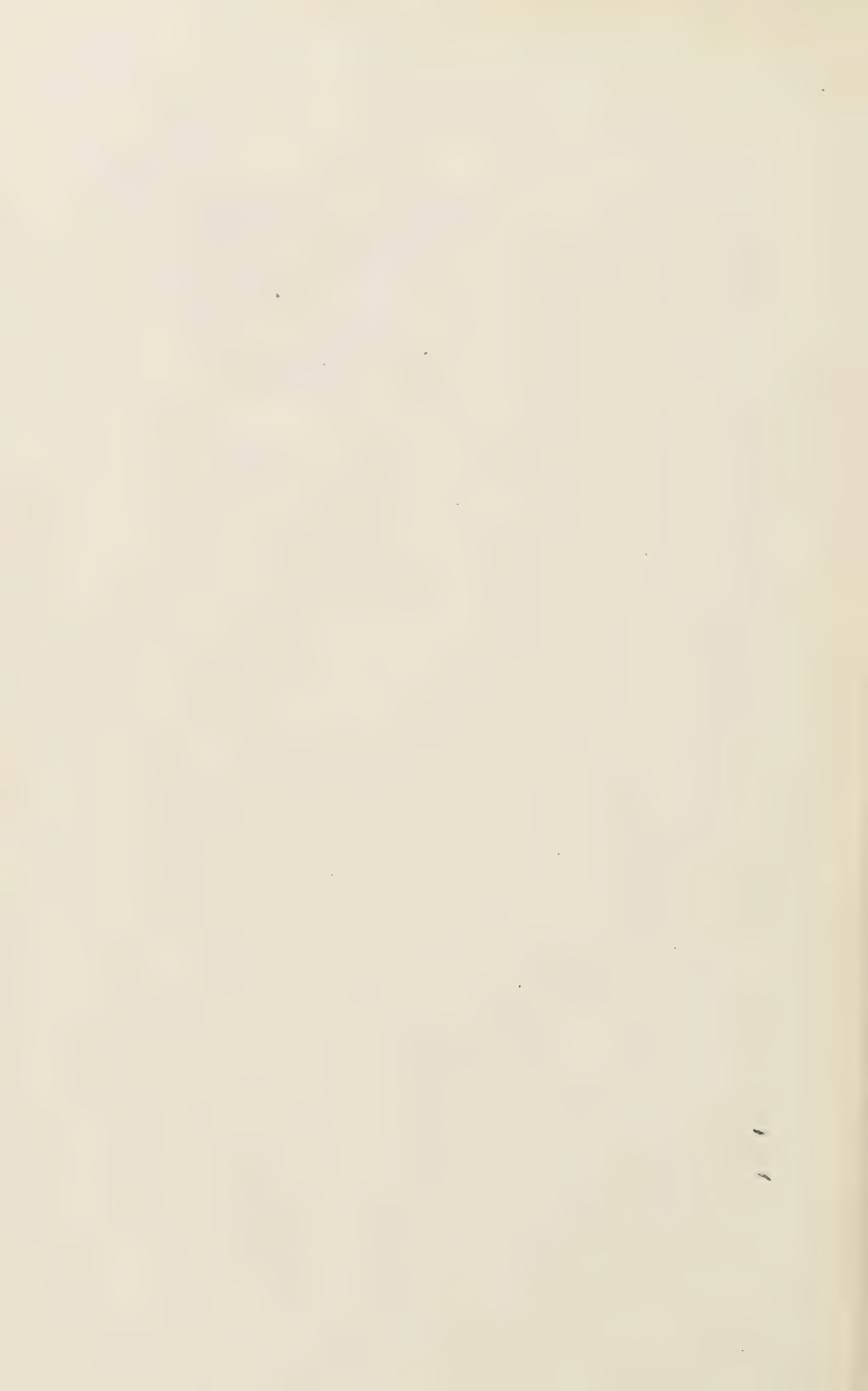
Une autre, à laquelle fait pendant celle que le présent travail a précisément pour objet, était la suivante : la sécrétion interne de la sécrétine est-elle indépendante du système nerveux ?

Un des procédés que nous avons imaginé d'utiliser, pour les enquêtes que nous avons alors immédiatement en vue, consistait à intercaler, dans la circulation sanguine d'un chien, soit un duodénum, soit un pancréas, soit encore les deux organes conjointement, après les avoir empruntés à un autre chien. Relié par son artère et sa veine principales à la carotide et à la jugulaire du premier animal, l'organe ainsi transplanté au cou se trouvait irrigué par le même sang que son homologue normal resté en place, tandis qu'à l'inverse de celui-ci, il était sans connexion aucune avec le système nerveux. Devait donc forcément ressortir à un mécanisme humoral, uniquement, toute réaction sécrétoire pancréatique qui aurait pour point de départ le duodénum transplanté, ou encore qui aurait le pancréas transplanté pour lieu d'aboutissement, puisque dans l'un et l'autre cas toute possibilité de transmission nerveuse était supprimée. Nous pûmes de cette manière nous convaincre qu'à l'exemple des acides, tous les autres excitants duodénaux de la sécrétion pancréatique mettaient en jeu un processus humoral.

Frappés de voir, pendant des heures, le pancréas surnuméraire manifester, par la persistance de sa fonction exocrine, un état satisfaisant de son aptitude à sécréter du suc, nous avons été naturellement conduits à chercher s'il n'innervait pas dans ce même temps, par sécrétion interne d'insuline, sur l'état de la glycémie chez l'animal qui en était porteur. Ainsi se sont trouvées amorcées les recherches non plus occasionnelles, mais systématiques, que MM. Delezenne et Hallion ont bien voulu nous confier et que nous avons poursuivies avec l'aide de leurs conseils et la précieuse collaboration de Mlle M. Guillaumie, préparatrice du Laboratoire de Physiologie de l'Institut Pasteur.

Certaines ont fait l'objet de deux communications préalables à la Société de Biologie (4 et 5); nous les relaterons ici de façon un peu moins sommaire, et en y ajoutant quelques réflexions. Nous y joindrons l'appoint d'expériences encore inédites, et qui, en même temps qu'elles confirment les résultats des précédentes, en apportent d'autres, relatifs en particulier à l'influence correctrice que sont capables d'exercer comparativement, sur l'hyperglycémie d'un animal dépancréaté, des quantités variables de tissu pancréatique transplanté.

Nous devons au surplus, tout en nous astreignant à la brièveté et en circonscrivant étroitement le sujet, indiquer tout d'abord les contributions précédemment apportées à son étude par divers expérimentateurs, qu'ils aient eu ou non en vue le même problème que nous. C'est pourquoi, en manière d'introduction, nous chercherons à préciser les résultats antérieurement obtenus, concernant les principales questions que nous avons eu lieu d'envisager, résultats qui seront à confronter avec ceux que nous avons observés pour notre part.



INTRODUCTION

Nous nous proposons d'indiquer, par un aperçu rapide, l'état de nos connaissances sur des questions qui ont avec l'objet de nos recherches un rapport étroit, et nous nous attacherons à dégager les points qui, demeurés plus ou moins obscurs ou explorés seulement depuis peu, paraissaient spécialement nous inviter à un complément d'enquête au moyen de la méthode dont nous disposons. Tel est le but de cette introduction, que nous diviserons en trois parties.

I. — Le système nerveux est-il doué d'action excitatrice sur la sécrétion interne du pancréas, disons de la sécrétion d'insuline par cet organe, puisque les deux expressions peuvent être tenues pour synonymes ? Nous verrons qu'il serait difficile de le mettre en doute.

II. — L'action du système nerveux est-elle nécessaire à cette sécrétion pour s'accomplir ? C'est une autre question, celle qui nous intéresse spécialement. Nous aurons à nous demander si on peut lui trouver une réponse décisive dans les expériences réalisées pour savoir si la glande, ou plus souvent un fragment de celle-ci, restait capable, après suppression de ses connexions nerveuses, d'empêcher le diabète pancréatique ou de l'atténuer.

III. — Si nous aboutissons, par nos expériences, à donner à cette deuxième question une réponse formellement positive, une troisième restera à envisager : quel degré de précision le pancréas seul atteint-il par lui-même dans la régulation de la glycémie ?

Convenons, une fois pour toutes, que nous voudrions désigner, quand nous parlerons du système nerveux dans ses rapports avec la sécrétion interne du pancréas, la partie du système nerveux extérieure à cet organe, abstraction faite de son système nerveux intrinsèque, riche en cellules ganglionnaires, dont le rôle fonctionnel demeure indéterminé.

Le système nerveux est-il doué d'action excitatrice sur la sécrétion d'insuline ?

On estime généralement que des actions purement nerveuses sont capables d'influer sur la fonction endocrine du pancréas.

Les arguments, soit cliniques, soit expérimentaux, sur lesquels on s'est fondé pour l'admettre sont d'inégale valeur. Parmi les cas, si nombreux, où l'on voit apparaître de la glycosurie ou se produire un changement caractérisé du taux glycémique à la suite de quelque offense subie par des nerfs sensibles, par des centres, ou enfin par des nerfs centrifuges desservant le pancréas en même temps que d'autres organes, on ne saurait retenir comme démonstratifs, au point de vue considéré, que ceux où le pancréas seul, et par voie exclusivement nerveuse, a pu être primitivement affecté. Il faut notamment exclure la possibilité d'un retentissement de la perturbation nerveuse sur la glande surrénale, vu l'étroite subordination au système nerveux de la sécrétion d'adrénaline, hormone dont l'action est, comme on le sait, hyperglycémiant, donc contraire à celle de l'insuline.

Du moins semble-t-il avéré que l'excitation périphérique du pneumogastrique, et spécialement du pneumogastrique droit, détermine de l'insulino-sécrétion. Plusieurs expérimentateurs ont observé des résultats conduisant à cette conclusion après avoir notamment obtenu par excitation électrique de ce nerf (Lépine; de Corral; Mac Cormick, Mac Leod, et O'Brien; Snyders, Wells et Culley), ou encore par l'administration de substances vagotropes, telles que la pilocarpine (Eppinger, Falta et Rudinger), des abaissements de glycémie.

La Barre (12) a confirmé dernièrement leur opinion en transfusant à un chien, par une anastomose vasculaire appropriée, le sang veineux émis par le pancréas d'un autre chien, tandis que l'on excitait, chez ce dernier, le bout péri-

phérique du pneumogastrique droit. En effet, une surcharge de sang veineux en insuline chez l'animal donneur, sous l'influence de cette excitation, se manifestait nettement par une diminution de la glycémie chez le transfusé.

Mais s'il est vrai que l'excitation artificielle du nerf vague soit capable de déterminer une sécrétion d'insuline par le pancréas, s'ensuit-il que normalement, dans les conditions physiologiques, sous l'influence d'excitations venant des centres, ce nerf soit susceptible d'exercer dans une mesure appréciable un semblable effet? Nous ne croyons pas que cette conclusion s'impose rigoureusement (*).

Aussi un intérêt particulier s'attache-t-il à des recherches récentes de Zunz et La Barre (16), dont il découle que l'encéphale réagit à une surcharge en glucose du sang qui l'irrigue, par une excitation insulino-sécrétoire à laquelle les pneumogastriques servent de voie de conduction. Dans les expériences auxquelles nous faisons allusion, la tête est entièrement séparée du tronc, si ce n'est qu'elle reste en connexion avec lui, et par suite avec le pancréas, uniquement par ces deux derniers nerfs, soigneusement respectés. Le sang qui irrigue la tête provient d'un second chien relié vasculairement par des anastomoses, appropriées, et, pour augmenter sa teneur en glucose à un moment déterminé, on pratique une injection intravasculaire de cette substance chez le donneur. Quant au témoin de l'insulino-sécrétion qui se produit à ce moment chez le premier animal et démontre l'action excito-sécrétoire centrale transmise par la voie des nerfs vagues, c'est un troisième chien auquel on transfuse le sang veineux pancréatique du premier, et qui réagit à cette transfusion par de l'hypoglycémie.

Sans insister davantage, tenons pour bien établi que les centres nerveux ont une action sur la sécrétion de l'insuline. Mais l'examen rapide que nous avons fait de cette question n'était que le préambule naturel de celle qui seule se rattache directement à l'objet de notre travail, et que nous devons dès lors scruter moins sommairement.

(*) De même, notons-le, si l'excitation électrique du nerf vague, comme l'avait montré Pawlow et comme nous avons eu nous-même, avec MM. Delezenne et Hallion, l'occasion de le vérifier, peut déterminer une très faible sécrétion de suc pancréatique, il reste très douteux que ce nerf intervienne dans le processus sécrétoire normal. (Voir C. Delezenne, article sur le Suc pancréatique, in *Traité de Physiologie normale et pathologique*, en cours de publication. Masson, éditeur.)

II

L'intervention du système nerveux est-elle nécessaire pour la sécrétion d'insuline ?

Si, d'après ce que nous venons de voir, le système nerveux est non seulement capable d'agir, mais encore agit effectivement comme excitateur sur la sécrétion de l'insuline, il reste à se demander si celle-ci requiert impérieusement, pour se produire, le concours du système nerveux.

A la nécessité de ce concours, on pourrait théoriquement concevoir deux raisons : ou bien le mécanisme sécrétoire ne serait sensible qu'à l'excitant nerveux, ou bien, tout en étant directement excitable par le sang, il requerrait une certaine influence permanente des centres pour conserver cette excitabilité.

Devant la question qui se pose à ce sujet, la physiologie générale des glandes, remarquons-le d'abord, ne saurait permettre une présomption. Tandis que la surrénale requiert impérieusement l'intégrité des nerfs extrinsèques pour sécréter l'adrénaline, le duodénum, par contre, ne la requiert aucunement pour sécréter la sécrétine, ainsi que nous croyons l'avoir établi incontestablement avec Delezenne et Hallion, par les recherches auxquelles nous avons fait allusion précédemment. Les glandes exocrines nous offrent l'exemple d'un semblable contraste, quand nous voyons la sécrétion de la salive commandée essentiellement par un mécanisme nerveux, alors que la sécrétion du suc pancréatique est dans un cas tout différent : non seulement, complètement énérvé, le pancréas réagit à l'action de la sécrétine, comme l'avait montré Hustin par des expériences de circulation artificielle sur cet organe isolé, mais encore il obéit aussi parfaitement que dans les conditions normales à l'action des excitants duodénaux, comme Delezenne, Hallion et nous-même l'avons démontré en intercalant sur le trajet carotido-jugulaire un pancréas réséqué.

Comme on le voit, on ne saurait chercher de lumière, sur la question qui nous occupe, que dans l'observation directe de l'action dont reste capable, par sécrétion d'insuline, un pancréas ou un fragment de pancréas privé de connexions avec le système nerveux. Nous devons examiner la valeur des enseignements que comportent à cet égard les recherches, dont les premières furent celles de Hédon, relatives aux greffes pancréatiques éternées. Nous rapporterons ensuite les résultats obtenus tout récemment en introduisant, comme nous l'avons fait, dans la circulation d'un chien diabétique un pancréas prélevé chez un chien normal.

A. — LES EXPÉRIENCES DE HÉDON SUR L'ÉNERVATION DES GREFFES PANCRÉATIQUES

Rappelons brièvement en quoi consiste la « greffe pancréatique », telle que la réalisa Minkowski, en 1892. C'était trois ans après le travail classique où il avait montré, avec v. Mering, que l'ablation complète du pancréas déterminait infailliblement chez le chien un diabète rapidement mortel, consacrant ainsi expérimentalement la notion du « diabète pancréatique » (Lancereaux), dégagée par les cliniciens. Peu après, Hédon, qui se trouvait, avant que n'eût été publiée la technique de Minkowski, avoir réalisé la même opération, faisait connaître les résultats qu'il avait obtenus de son côté.

Chez un chien, on transplante sous la peau la queue inférieure du pancréas, dite encore *processus uncinatus* (*), dont le pédicule vasculo-nerveux est respecté et passe désormais à travers une boutonnière de la paroi abdominale. Le fragment de pancréas n'étant que déplacé, sans résection préalable, il s'agit là, comme on le voit, d'une marcotte plutôt que d'une greffe à proprement parler.

Par une opération ultérieure, on enlève tout le reste de la glande, demeuré jusque là en place : il n'en résulte pas

(*) Rappelons que c'est une longue et mince expansion linguiforme du bord inférieur de la glande. Si on la sépare de celle-ci par section de sa base et qu'on la libère de ses attaches mésentériques, elle devient aisément mobilisable, tout en restant desservie par des vaisseaux et des nerfs lui formant pédicule.

de diabète. Dans une troisième intervention, on extirpe le fragment mis sous la peau : la glycosurie se manifeste aussitôt, un diabète grave se déclare et évolue vers la mort.

Comme l'a fait remarquer Hédon, (6) ces recherches n'ajoutaient rien, en réalité, aux données qu'avaient déjà fournies les extirpations incomplètes de la glande, suivies d'un complément d'exérèse. Ce qui nous intéresse ici, c'est une opération additionnelle par laquelle certaines des expériences de Hédon se différencient de celles de Minkowski : cette opération avait pour but de déterminer ce qui adviendrait si le fragment transplanté était privé de ses nerfs. Partisan, dès 1892, de la théorie de la sécrétion interne du pancréas, Hédon voulait par là soumettre à un contrôle expérimental une théorie nerveuse du diabète, impliquant que les nerfs sensibles du pancréas portent aux centres nerveux des impressions spécifiques, auxquelles ceux-ci répondraient en influençant le métabolisme du sucre de façon à maintenir l'équilibre glycémique. Si le fragment de pancréas transplanté se montrait capable, même après énérvation, d'assurer cet équilibre, ce ne pourrait être, contrairement à l'hypothèse précédente, que par un mécanisme purement humoral.

Le problème dont se préoccupait Hédon (6), n'était pas identique, notons-le, à celui que nous, nous avons dessein d'envisager, et c'est un point qu'il convient de bien spécifier. En effet il se proposait uniquement de supprimer les nerfs centripètes, les nerfs sensitifs censés capables de transmettre aux centres les excitations partant de la greffe et d'agir, en fin de compte, sur la glycémie par un mécanisme nerveux ; il n'avait aucunement en vue de supprimer les nerfs centrifuges, les nerfs sécrétoires capables de transmettre au pancréas des excitations partant des centres et d'agir sur la glycémie en mettant en jeu dans la glande un mécanisme de sécrétion interne. Mais, comme l'énérvation portait en fait sur les deux sortes de nerfs, nous avons naturellement lieu de faire état des résultats qu'elle a donnés.

Au bout d'un temps présumé suffisant pour que le greffon eût contracté par sa surface des connexions vasculaires assez développées pour suffire à sa nutrition, Hédon, au lieu de se contenter, comme l'avait fait Minkowski, d'extirper tout le pancréas intra-abdominal, lia et coupa, en même

temps, le pédicule vasculo-nerveux du greffon; c'est dire qu'il priva ce dernier de sa source première d'innervation.

Dans quelques expériences favorables, la glycosurie, abstraction faite d'une glycosurie transitoire, explicable par le traumatisme, fit défaut jusqu'à ce que, cinq jours environ plus tard, on extirpât le greffon, et alors elle s'établit de façon permanente. Dans d'autres expériences, la ligature du pédicule produisit la glycosurie, en déterminant l'atrophie du greffon, mais c'était une glycosurie atténuée, et qui se renforçait immédiatement quand on extirpait le résidu du pancréas atrophié.

Hédon a été, par la suite, conduit à reconnaître qu'au bout de 20 à 30 jours, intervalle qu'il laissait d'abord entre la transplantation du fragment et la ligature de son pédicule, les vaisseaux sanguins de néoformation assurent mal la vitalité du tissu après suppression de sa source principale d'irrigation, opération « qui amène toujours très rapidement l'atrophie de la greffe et le diabète », en sorte qu'il aurait suffi, dit-il, de prolonger l'observation de quelques jours, une fois la ligature réalisée, pour constater un passage de sucre dans l'urine. Il n'en est pas moins vrai que le diabète avait été atténué et, dans certains cas, retardé.

Dans les cas où la glycosurie diabétique avait été empêchée ou même atténuée par la greffe traitée comme nous l'avons dit, que semble-t-il, à notre point de vue, apparemment logique de conclure? Si ce reste de pancréas est bien, comme cela paraît évident de prime abord, privé de toute connexion avec le système nerveux — nous entendons par là, faut-il le répéter? l'ensemble des appareils nerveux extérieurs à la glande — non plus que ce fragment de pancréas ne pouvait agir par l'intermédiaire du système nerveux, celui-ci ne pouvait agir sur ce fragment pour conditionner la fonction qu'on le voyait continuer de remplir.

Ajoutons que le même physiologiste pratiqua encore une autre expérience d'un autre type. Au lieu d'interrompre entièrement la continuité du pédicule vasculaire de la languette pancréatique conservée, il isola dans ce pédicule un filet nerveux et le coupa. Il n'observa à la suite de cette intervention qu'une glycosurie transitoire; c'est qu'elle n'avait pas empêché le greffon de conserver une action répressive sur le développement du diabète.

Nous verrons, tout à l'heure, la critique que Hédon a faite de ces deux sortes de tentatives et qui, si elle est justifiée, est applicable aux quelques expériences, dues par la suite à d'autres physiologistes, qu'il nous reste à rapporter.

B. — RECHERCHES ULTÉRIEURES SUR LES GREFFES
ÉNERVÉES

Comme on va le voir, divers expérimentateurs, qui ont étudié à leur tour le comportement des greffes pancréatiques privées de leurs connexions premières avec le système nerveux, ont, d'une façon générale, observé des résultats semblables à ceux qu'avait lui-même constatés Hédon.

Au cours d'une discussion qu'avait soulevée Minkowski en contestant l'existence, admise par Pflüger, d'un diabète duodénal, Martina (1908) (14) rapporta une expérience où il avait, chez un chien, extirpé la moitié du pancréas et inclus l'autre moitié, complètement détachée, dans le parenchyme de la rate. Il avait obtenu, encore que l'animal n'eût cessé de présenter une glycosurie assez forte, quatre mois de survie, fait qu'il rapporta à un reste de fonctionnement du fragment de pancréas greffé. Mais il manquait à cette expérience la contre-épreuve indispensable, à savoir l'ablation de la rate et une aggravation consécutive du diabète. La même lacune est du reste à regretter dans toutes les recherches que nous allons relater, celles de Lombroso exceptées. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

U. Lombroso (1910) (13) a répété dans le laboratoire de Minkowski les expériences de Hédon, consistant à sectionner le pédicule du greffon. Il extirpait le reste de la glande soit avant, soit après cette section, et supprimait le greffon trois semaines plus tard. Dans trois cas, la glycosurie fit défaut jusqu'au moment où, le greffon ayant été enlevé, elle apparut pour ne plus cesser. Ce fut là, comme on le voit, une simple confirmation de résultats obtenus par Hédon lui-même.

Pratt et Murphy (1918) (15), ayant observé qu'un *processus uncinatus* se nécrose rapidement et totalement s'il est inclus, complètement privé de ses connexions premières, dans le parenchyme de la rate, rapportaient une expérience

où le pédicule ne fut sectionné que trois semaines après l'inclusion du processus dans le tissu splénique. L'animal resta aglycosurique pendant six mois.

Allen (1) paraît être le premier auteur qui, en 1922, ayant pratiqué l'énervation de fragments de pancréas transplantés, ait tiré de ses constatations physiologiques des conclusions relatives à l'influence de cette opération sur la fonction endocrine de l'organe, dont l'existence à l'état normal n'était plus en discussion. Il s'agissait de quatre expériences où la transplantation avait été faite en quatre lieux différents : rate, paroi abdominale, tissu du muscle droit, tissu cellulaire sous-cutané. Outre le processus unciforme, la partie transplantée comprenait la portion inférieure du corps de la glande jusqu'au dessus du canal de Wirsung; on respectait ce canal pour ne pas priver tout d'abord l'intestin du suc pancréatique. Canal et pédicule neuro-vasculaire étaient sectionnés plus tard, en un temps ou en deux temps distincts. Sans faire de ces observations un examen critique, contentons-nous de dire qu'elles ont permis à l'auteur de conclure qu'après suppression des connexions premières du greffon, sa fonction endocrine s'effectuait encore, au moins partiellement, attendu que cette opération n'avait pas transformé subitement en diabète grave un diabète atténué déjà en évolution; elle n'avait fait apparaître chez un animal non glycosurique qu'un diabète léger. Des examens histologiques pratiqués par Allen, retenons un point qu'il a noté, sans le souligner d'ailleurs, dans trois des cas précédents et sur lequel nous reviendrons, à savoir la pénétration, dans le greffon, de nerfs néoformés provenant des tissus ambiants.

Mentionnons enfin une expérience plus récente de Banting et Gairns (1923) (2), qui se distingue des précédentes en ce qu'elle comporte une épreuve spéciale de tolérance pour le sucre. Le 27 avril, ils réalisent chez un chien une greffe sous-cutanée comprenant la portion inférieure du pancréas, jusqu'au canal de Wirsung. 21 jours après, le chien ayant une glycémie normale, ils lui injectent deux grammes de glucose par kilo et suivent l'évolution de la glycémie. Le lendemain, dans le but de détruire les nerfs du pédicule, ils réduisent celui-ci à son artère et à sa veine et badigeonnent ces vaisseaux avec une solution de nitrate d'argent à 2 p. 100. Le jour suivant, 20 mai, même injection de sucre que

l'avant-veille; ils obtiennent une courbe de glycémie analogue, avec retour à la normale sensiblement dans le même temps (soit environ 2 heures). Le chiffre de la glycémie est 1,34 gr. le 23; 1,09 gr. le 25; 0,82 gr. le 28. Le 29 mai, ligature et section du pédicule. Pas de nouvelle épreuve d'injection de sucre. Le 5 juin, la glycémie est normale. En août, l'animal est sacrifié par erreur.

C. — REMARQUES CRITIQUES SUR L'INTERPRETATION
DES RÉSULTATS OBSERVÉS
APRÈS SECTION DES NERFS DE LA GREFFE

Au sujet d'un certain nombre des expériences de greffe qui ont comporté une opération supprimant leur innervation première et que nous venons de relater, une question peut se poser : quand le développement du diabète a continué d'être empêché après cette opération, était-ce bien sûrement au greffon que cet empêchement était imputable ?

Au sujet de toutes, il s'en pose une autre : pouvait-on affirmer que le greffon avait été, par l'intervention opératoire, entièrement privé de ses nerfs ?

Discutons ces deux points, dont le deuxième est pour nous, on le conçoit, particulièrement important.

1° Était-ce bien sûrement le fragment de panoréas subsistant qui, malgré l'opération faite pour l'énerver, empêchait la glycosurie diabétique, la glycosurie permanente d'apparaître, ou du moins de prendre, quand elle existait déjà, une allure plus grave ? N'était-ce pas quelque autre cause ? Ne fallait-il pas surtout envisager la persistance possible, en quelque point, d'une parcelle de tissu pancréatique ayant échappé à l'exérèse ?

Pour écarter tout soupçon à cet égard, il convient de compléter l'expérience par l'ablation de fragment transplanté et constater que cette opération suffit à déterminer un diabète intense. Cette contre-épreuve, que Hédon avait jugée nécessaire et que n'avait pas négligée Lombroso, mais qui a été, nous l'avons dit, omise par tous les autres expérimentateurs que nous avons mentionnés, aurait été parti-

culièrement désirable dans les expériences de Allen, dans celles de Pratt et Murphy, de Banting et Gairns, étant donné qu'au moment où ils enlevaient le pancréas intra-abdominal, laissé in situ au moment de la transplantation du greffon, il avait pu se développer des lésions sclérosantes, lesquelles, comme l'a fait remarquer Hédon, rendent particulièrement aléatoire une exérèse intégrale.

A supposer toutefois, chose peu vraisemblable, que cette cause d'erreur soit intervenue dans toutes les expériences autres que celles de Hédon et de Lombroso encore est-il que tout au moins celles-ci semblent bien, de prime abord, propres à démontrer que le pancréas est capable d'action régulatrice sur la glycémie, alors qu'il est complètement soustrait au contrôle du système nerveux.

2° Mais, en tout état de cause, pouvait-on affirmer avec une entière assurance que, par la suppression de ses connexions primitives, le fragment de pancréas dont on voyait le fonctionnement persister avait bien été privé de toutes connexions nerveuses ?

Hédon, avec sa rigueur scientifique coutumière ne s'y jugea point complètement autorisé, et c'est pourquoi, enclin à admettre la nature endocrinienne du processus d'action du pancréas sur la glycémie, il crut devoir lui chercher une démonstration plus décisive par toute une série de remarquables travaux. Contre Lépine qui le taxait — reproche encouru trop rarement — d'exagérer le scrupule à cet égard, il maintint, en les accentuant encore, les réserves qu'il avait dès l'abord cru devoir exprimer et qu'il importe de reproduire (7).

A. — Il faisait bon marché, tout particulièrement, de l'expérience consistant à disséquer le pédicule neuro-vasculaire et à n'en laisser subsister que les vaisseaux. D'ailleurs, s'il avait pratiqué cette intervention, ce n'était pas qu'il ne la sût, du moment qu'elle respectait les filets nerveux qui cheminent dans la paroi des vaisseaux, « condamnée par avance à ne donner aucun résultat probant... car cette vivisection est impraticable. Une énervation de la glande ne peut être complète ». C'était la même objection qu'avait adressée Pflüger à Bayliss et Starling — qui d'ailleurs n'en contestèrent pas la justesse — lorsqu'en énervant

ainsi le duodénum, ils pensaient avoir rigoureusement démontré, par exclusion, le mécanisme humoral des réactions sécrétoires que cet organe commande au pancréas, mécanisme dont Enriquez et Hallion ont apporté la preuve incontestable en constatant le passage de la sécrétine dans le sang sous l'action de l'acide chlorhydrique venant au contact de la muqueuse duodénale.

La même critique est valable pour des expériences dans lesquelles on a cherché à énerver le pancréas sur place, par section de nerfs accompagnant ses vaisseaux nourriciers. Elle atteint également, remarquons-le, celle de Banting et Gairns, que nous avons mentionnée, bien qu'ils aient pris soin de badigeonner de nitrate d'argent les vaisseaux après les avoir isolés : cette substance n'a pas forcément détruit les nerfs dans toute l'épaisseur des parois, puisque celles-ci ne se sont pas mortifiées, phénomène qui, s'il avait eu lieu, se serait traduit par une thrombose, sinon par une rupture.

B. — Quant aux autres expériences dues aux autres expérimentateurs dont nous avons parlé, elles soulèvent toutes, au même titre, une objection qu'il nous reste à envisager. Peut-on considérer avec certitude la greffe comme privée de toute innervation, quand on sectionne totalement son pédicule abdominal une fois qu'elle a contracté à sa périphérie des connexions vasculaires suffisant à la nourrir ?

On n'en a pas strictement le droit, fait remarquer Hédon, car « il est indubitable qu'il ne s'est pas formé seulement des connexions vasculaires nouvelles, mais bien aussi des connexions nerveuses. On s'en aperçoit quand on extirpe le greffon ; sa séparation du tissu cellulaire est très douloureuse ». On pourrait, il est vrai, se demander si ce dernier phénomène n'était pas dû au tiraillement du tissu ambiant, mais un expérimentateur tel que Hédon n'a pu s'y méprendre. Rappelons d'ailleurs que Allen a constaté directement, au microscope, des nerfs qui pénétraient dans le greffon ; le fait est noté dans trois des observations personnelles qu'il a rapportées et auxquelles nous avons fait allusion plus haut. Il s'agissait, il est vrai, de greffes vieilles de 3, de 4 et de 5 mois, mais tout permet de penser que l'invasion des nerfs n'est pas moins précoce que l'établissement des anastomoses vasculaires elles-mêmes. La question est de savoir

si, en principe, un délai de 3 à 4 semaines, — délai minimum à considérer d'après certaines des expériences dont la signification est en discussion, — pourrait suffire à des filets nerveux venus du dehors pour exercer un rôle fonctionnel.

Tout d'abord, est-il vraisemblable qu'ils aient le temps de s'enfoncer assez loin pour cela ? Si nous supposons — ce qui est hypothétique, mais concevable — leur vitesse de progression égale à celle des fibres en voie de régénération dans le bout périphérique d'un nerf sectionné, soit environ un millimètre par jour, notons qu'ils ne demanderaient que quelques jours pour gagner les couches les plus profondes du greffon pancréatique ; mais en réalité, ne leur suffirait-il pas de pénétrer en celui-ci très superficiellement pour remettre en liaison toutes ses parties avec les nerfs avoisinants ?

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que le pancréas possède un appareil nerveux autonome, comme en témoignent les cellules ganglionnaires très nombreuses éparses dans l'intérieur de la glande. C'est de celles-ci, suivant toute vraisemblance, que dépendent directement, au point de vue trophique et au point de vue fonctionnel, les appareils terminaux élémentaires auxquels aboutissent les excitations nerveuses venues du dehors. Il suffirait dès lors, pour que celles-ci fussent à même de se propager dans toutes les régions de l'organe, que seules les parties les plus périphériques du système nerveux intrinsèque rétablissent, par des fibres néoformées très courtes, leur jonction avec le système nerveux extrinsèque.

Objectera-t-on que ces fibres, n'ayant pas la même provenance anatomique que les fibres primitives, ne pourraient guère avoir la même spécificité d'action ? A supposer que dût être spécifique l'action nerveuse présumée conditionner l'aptitude sécrétoire, et à laquelle il s'agissait d'interdire toute possibilité d'intervention, il serait permis de se représenter sa spécificité comme inhérente à celle de l'appareil intrinsèque lui-même (*).

(*) Sans vouloir forcer plus qu'il ne convient les analogies, il n'est peut-être pas sans intérêt de signaler à ce propos une communication de W. Dujlière, dont nous venons de prendre connaissance (Comptes rendus de la Soc. de Biol., distribués le 3 février 1928, p. 333).

Un lambeau cutané, prélevé au niveau de la région moyenne du biceps, ayant été greffé avec succès sur une solution de continuité de la peau de la joue il y a quinze ans, la chronaxie de sensibilité, qu'il présente aujourd'hui est identique à celle de la région bicipitale, et tout à fait différente de celle de la joue. C'est dire qu'à un certain point de vue qualitatif, les appareils nerveux périphériques dont dépend la sensibilité du greffon ont conservé le même type qu'autrefois, bien que desservis par des nerfs reliés, normalement, à des appareils d'un type différent au même point de vue.

En définitive, il semble bien qu'aucune considération théorique ne permette de négliger de propos délibéré la réserve qu'avait formulée Hédon, et cela suffit pour que les expériences dans lesquelles on a vu des greffes pancréatiques empêcher le développement du diabète, malgré la section de leur pédicule neuro-vasculaire ne prouvent pas d'une façon vraiment décisive la possibilité, pour le pancréas, d'exercer sa fonction endocrine sans le concours du système nerveux extrinsèque.

Mais voici que, tout récemment, des expériences de La Barre (12), et aussi de Houssay et Molinelli (10), introduisent dans la discussion un élément nouveau. Ces expériences, nous les indiquerons plus loin; contentons-nous ici de retenir la conclusion à laquelle sembleraient tendre leurs résultats pris tels quels : un pancréas privé de ses nerfs, ou simplement de son innervation vagale (La Barre), et normal par ailleurs, est sans effet sur le diabète, et c'est dire qu'il est impuissant à sécréter de l'insuline.

Peut-on, en admettant que telle soit la règle, s'expliquer que des greffes, bien qu'énervées, se soient comportées tout autrement que ne fait la glande normalement, si l'on considère leur énervation comme ayant dû être complète ?

La Barre l'a tenté : « Il est certain, dit-il, que les recherches de Hédon tendent à faire admettre que la régulation de l'insulinémie peut se faire par voie vasculaire, sans l'intervention des centres supérieurs ». Son raisonnement implique, comme on va le voir, qu'il l'admet pour sa part. Il fait observer, à propos du pancréas privé d'innervation vagale, que ses propres expériences « semblent à première vue en contradiction avec celles de Hédon et celles de Allen sur les greffes pancréatiques, ainsi qu'avec les travaux de Banting et Gairns, qui ont constaté que l'énervation du pancréas n'amène pas de troubles glycémiques attestant des modifications de la sécrétion d'insuline ». Mais il s'efforce d'expliquer l'antinomie apparente en ajoutant : « Toutefois, dans la plupart de ces essais, il ne s'agit pas d'observations faites immédiatement après l'interruption des connexions nerveuses. Tous les animaux ont été examinés plusieurs heures après des interventions chirurgicales qui, par elles-mêmes, amènent des troubles glycémiques. Il se peut

donc qu'à ce moment, le mécanisme de régulation endocrinienne du métabolisme des glucides soit déjà entré en jeu pour compenser les effets de l'abolition du contrôle nerveux ». Ce mécanisme, il se le représente comme n'intervenant pas sensiblement dans les conditions physiologiques, mais « rien, dit-il, ne permet d'exclure l'intervention, dans les circonstances spéciales où le besoin d'insuline est extrême, d'une série de mécanismes compensateurs qui s'opposent au déclenchement des symptômes diabétiques chez les animaux à pancréas énervé ».

Cette hypothèse explicative de La Barre nous paraît fort contestable. Il s'agit de comprendre pourquoi le sang d'un animal muni d'une greffe et chez lequel le diabète est menaçant, mais cependant réprimé, obtiendrait de cette greffe, après énévation supposée complète, une sécrétion encore suffisante d'insuline, tandis que le sang d'un animal totalement dépancréaté, chez lequel le diabète est intense, n'obtiendrait d'un pancréas entier, énervé complètement, aucune réaction d'hormone. Or n'est-ce pas chez le deuxième de ces animaux que le besoin d'insuline est précisément le plus grand ? Il nous paraîtrait par contre logique de considérer l'impuissance fonctionnelle d'un pancréas sûrement énervé comme tendant à corroborer les doutes exprimés par Hédon au sujet de l'énévation des greffes pancréatiques par les procédés opératoires qui avaient été utilisés. Plus que jamais dès lors, à notre sens, il pouvait sembler problématique que les observations faites sur les greffes eussent attesté la possibilité d'une sécrétion d'insuline sans le concours du système nerveux, après les résultats obtenus par La Barre, ainsi que par Houssay avec Molinelli, et qu'il nous reste à préciser.

D. — EXPÉRIENCES AYANT PORTÉ SUR LE PANCRÉAS EN ENTIER
PRIVÉ DE SON INNERVATION VAGALE
OU COMPLÈTEMENT ÉNERVÉ

La Barre, qui a, comme nous l'avons dit, vu l'excitation du bout périphérique des nerfs vagues déterminer une sécrétion d'insuline par le pancréas, et constaté, avec Zunz, que les centres encéphaliques irrigués par du sang hyperglucosé transmettent une sécrétion insulino-sécrétoire par

l'intermédiaire de ces nerfs, a donné à ces faits une contrepartie en étudiant l'effet d'une double vagotomie sur l'insulino-sécrétion : celle-ci fut ainsi « presque complètement inhibée ».

Ses expériences à ce sujet lui ayant donné un tel résultat, elles « suggèrent, dit-il, que la sécrétion interne du pancréas paraît être, à l'état physiologique, sous la dépendance du système nerveux ».

La Barre (12) constatait qu'après l'intervention, prolongée pendant une à trois heures, d'un pancréas transplanté au cou, la teneur en sucre du sang de chiens dépancréatés « ne s'était pas sensiblement modifiée ». D'après cet auteur, il n'était pas possible toutefois d'affirmer que la glycémie n'avait pas été influencée légèrement. Sa courbe, dit-il, ne s'élevait que de 5 à 10 centigrammes par litre durant les 5 heures qui suivaient l'irrigation du pancréas, alors qu'il eût été à présumer, d'après des observations faites les jours précédents, qu'à la même période du nyctémère elle aurait eu tendance à s'élever de 25 à 30 centigr. si rien n'était intervenu. A supposer que ce fait fût imputable à la réaction insulino-sécrétoire, — ce qui est bien problématique — celle-ci n'aurait pu être que « presque insignifiante » (*).

Persuadé pour sa part, comme cela découle de plusieurs passages de son mémoire et notamment, nous l'avons vu, de celui qui concerne les greffes, que les expériences d'énervation pratiquées sur celles-ci doivent être tenues pour démonstratives, La Barre n'estima pas que les résultats dont nous venons de faire mention fussent en contradiction avec elles, « car nous ne pouvions, dit-il, pour des raisons de technique, maintenir pendant plus de 2 à 3 heures l'irrigation du pancréas transplanté. Il se peut fort bien que plusieurs heures après l'énervation de la glande, la sécrétion d'insuline reprenne par l'intervention de mécanismes compensateurs d'origine endocrinienne ». De fait, cette der-

(*) Au moment où ce travail est sous presse, nous apprenons, par une allusion que La Barre vient de faire incidemment à ces expériences (C. R. de la Soc. de Biol., 1928, n° 4, p. 330) que, contrairement à ce qui était indiqué dans ses articles antérieurs (11 et 12), cet auteur avait fait subir à ses animaux (dépancréatés 4 à 6 jours auparavant) une autre intervention chirurgicale que l'isolement d'une carotide et d'une jugulaire : il avait au préalable procédé à une ablation des deux capsules surrénales. Au sujet de la complication introduite par cette opération, faisons seulement remarquer qu'elle contribuait, nous semble-t-il, à rendre plus qu'aléatoire toute référence comparative aux observations faites les jours précédents sur l'évolution de la glycémie.

nière réserve s'imposait absolument à supposer que l'énervation des greffes, contrairement à ce que nous avons essayé plus haut de faire ressortir, eût donné des résultats convainquants.

Ajoutons que La Barre a vu l'hyperglycémie diabétique s'abaisser lorsque, au lieu de laisser le pancréas transplanté abandonné à lui-même, il excitait le bout périphérique du nerf vague disséqué et maintenu à dessein, après section au-dessus de la glande, en connexion avec celle-ci : fait qui lui avait, dit-il, permis de croire que, dans les conditions expérimentales réalisées, la vitalité du pancréas était parfaitement conservée.

De leur côté, Houssay et Molinelli (10), en même temps qu'ils confirmaient les résultats que la transplantation d'un duodénum et d'un pancréas au cou nous avait fournis relativement à la sécrétion du suc pancréatique, disaient n'avoir obtenu sur la glycémie, en l'employant chez un chien diabétique et en laissant l'irrigation se poursuivre pendant deux heures, qu'un « effet insignifiant, pratiquement nul », le glucose sanguin n'ayant montré, en six heures, qu'une diminution de 0,064 et 0,156 p. 1.000.

III

Sur le degré de précision auquel atteint par lui-même le tissu pancréatique seul dans la régulation de la glycémie

Lorsque nous formions le dessein dont nous avons indiqué l'origine première au début de ce travail, l'intercalation d'un pancréas réséqué dans la circulation générale ne nous paraissait pas devoir être utilisable seulement pour trancher la question qui a fait l'objet du présent chapitre, mais peut-être encore, éventuellement, pour élucider d'autres points imparfaitement précisés jusqu'ici, relatifs aux propriétés glyco-régulatrices qu'acquiert le sang par son passage à travers la glande.

Aussi bien Hédon (8) avait-il déjà, comme il le signalait en 1913, tenté d'appliquer cette méthode, mais sans réussir à obtenir une irrigation satisfaisante de l'organe transplanté, à des recherches concernant sa fonction de sécrétion interne, mal rassuré qu'il était, nous l'avons vu, sur les conclusions que l'on pouvait tirer des expériences sur les greffes énervées. Nous devons rapporter cette tentative avec quelque détail, non seulement parce qu'elle est assimilable à la nôtre en ce qu'elle s'appliquait à l'étude de cette fonction et qu'elle est, à ce point de vue la première en date, mais aussi pour montrer quel avait été le but précis poursuivi par son auteur et comment il avait été conduit, par les raisons auxquelles lui avait paru attribuable son échec, à s'adresser non plus à un pancréas énervé, mais au pancréas resté pourvu de ses connexions nerveuses normales.

Le but de Hédon, nous l'avons dit déjà, n'était pas de chercher — question que l'expérience, en cas de succès, aurait résolue par surcroît — si l'énervation complète était compatible ou non avec l'accomplissement de la fonction endocrine de l'organe. Il était d'ajouter aux arguments qu'on pouvait alors faire valoir en faveur de la théorie de la sécrétion interne du pancréas ce qui « manquait en-

core comme démonstration complémentaire indispensable », à savoir « une expérience où les phénomènes diabétiques disparaîtraient plus ou moins complètement par la restitution à l'animal de la fonction pancréatique supprimée ». Le problème à résoudre, Hédon le formulait ainsi : « Est-il possible d'atténuer et éventuellement de supprimer momentanément les phénomènes diabétiques par une restitution temporaire de la fonction pancréatique ? » Il tira des réponses affirmatives de cinq séries d'expériences personnelles. La plupart consistèrent à transfuser, par diverses techniques, à un chien complètement dépancréaté le sang d'un chien normal, en particulier son sang veineux pancréatique, afin d'y démontrer la présence d'une substance capable de faire cesser momentanément la glycosurie diabétique, et il y joignit comme procédé d'investigation « l'intercalation d'un fragment du pancréas sur le trajet circulatoire d'un animal diabétique ».

A cette méthode, il attachait un intérêt particulier qu'il a tenu à souligner : « Les expériences précédentes (expériences de transfusion) tendent, dit-il, à établir que le sang normal possède une propriété antidiabétique, et que cette propriété est peu développée dans le sang artériel, mais bien plus prononcée dans le sang veineux pancréatique. Cependant elles ne nous permettent pas de faire la part qui revient dans les phénomènes observés à l'action spécifique d'un produit pancréatique et à l'action banale de la toxicité du sang étranger. Sans doute dans la transfusion du sang pancréatique pur, l'influence de ce dernier facteur doit être réduite à un minimum, en raison de la quantité relativement faible de sang mise en œuvre. Mais il serait assurément désirable de pouvoir l'écarter complètement.

« C'est ce qui a été réalisé dans nos expériences d'intercalation d'un fragment de pancréas sur le trajet circulatoire d'un chien dépancréaté au moyen d'anastomoses artérielles et veineuses, disposées de manière que l'animal diabétique irriguait de son propre sang le pancréas de son conjoint, et ne recevait de celui-ci que le produit de sécrétion interne de la glande et pas une goutte de sang étranger. »

Hédon essaya d'abord de transplanter sur le trajet carotide-jugulaire d'un chien dépancréaté un morceau de pancréas réséqué chez un autre chien. « Mais le résultat fut mauvais. Une pression artérielle trop forte, s'exerçant sur des

vaisseaux d'ailleurs dépourvus de tonus par défaut d'innervation, amena rapidement des ruptures de capillaires de la glande et des hémorragies interstitielles. En quelques heures, le morceau de pancréas fut converti en un bloc rempli d'infarctus. La glycosurie ne parut d'ailleurs nullement influencée dans les premières heures, et un peu plus tard, l'animal succomba à une infection provenant du passage dans le torrent circulatoire de produits toxiques issus du pancréas. »

C'est alors qu'il procéda en laissant le fragment de pancréas *in situ* chez l'animal normal, et en respectant le plus possible son innervation.

Sur deux points importants, les expériences ainsi réalisées diffèrent des nôtres : d'une part Hédon, pour des raisons techniques, fit irriguer par le sang de l'animal diabétique non pas le pancréas entier de l'autre animal, mais seulement la queue inférieure de cet organe ; d'autre part, il avait grand soin d'en respecter l'innervation, en sorte que « le tonus vasculaire et les actions nerveuses glandulaires étaient conservés ». Il convient néanmoins de rappeler ici les résultats qu'il a obtenus dans ces conditions.

Dans quatre cas seulement, la circulation pancréatique s'effectua convenablement. Dans l'un de ces cas, la glycosurie ne fut pas influencée. Dans les trois autres, elle subit une très forte diminution, mais Hédon, toute critique faite, n'en retient qu'un seul comme vraiment démonstratif. Dans celui-ci, « de 6,3 % le sucre urinaire tomba progressivement à 4,7, à 2,7, puis à 2 % au bout de quatre heures, et à 0,8 % dans l'heure qui suivit la séparation des animaux... L'excrétion horaire du sucre montre également, de la façon la plus frappante, l'influence de la circulation pancréatique ».

Quant à l'hyperglycémie, « son atténuation, dit Hédon, bien que peu marquée, est certaine. De 3,70 0/00, le sucre sanguin passe à 3,39 0/00 après quatre heures de circulation pancréatique ; puis son taux s'élève fortement jusqu'à 4,58 0/00 dans les heures qui suivent la disjonction ».

A la vérité, comme on le voit, la glycosurie n'avait pas été absolument supprimée dans ce cas, et l'abaissement de l'hyperglycémie n'avait été que de 9 % par rapport au niveau de départ, mais ce qui importait à Hédon était moins

l'ordre de grandeur que le sens des variations observées, à condition que celles-ci lui apparussent comme impossibles à interpréter autrement que par l'action d'une hormone pancréatique. Il ne faut pas oublier qu'il s'agissait alors uniquement de savoir si la sécrétion interne du pancréas existait ou non.

La démonstration de son existence, à laquelle Hédon a, pour son compte, pris une part si active par des moyens variés, est aujourd'hui pleinement réalisée, et l'obtention de l'insuline en a été la dernière consécration. Fallait-il en inférer que l'intercalation d'un pancréas réséqué dans le circuit sanguin ne pouvait désormais offrir, à priori, grand intérêt, si ce n'est pour élucider le problème que nous envisageons tout à l'heure ? Nous ne l'avons pas pensé.

Les expériences réalisées avec l'insuline, comme celles qui avaient déjà révélé la présence de cette hormone dans les humeurs, ont établi le fait brut que le pancréas sécrète bien cette substance dans le sang, mais elles ont laissé en suspens une question importante :

Le pancréas est-il capable, à lui seul, soit quand la glycémie est excessive, soit aussi quand elle est normale, de régler sa sécrétion interne de telle manière que le taux du sucre soit ramené juste au niveau de ses valeurs physiologiques dans le premier cas, maintenu juste à ce niveau dans le second ?

Pour chercher à bien le vérifier, il faudrait voir à l'œuvre un pancréas livré à lui-même, continuellement irrigué par un sang diabétique ou normal, dans des conditions aussi faciles que possible à déterminer et à conserver constantes au cours des épreuves requises et, éventuellement, de leurs contre-épreuves.

D'après les nombreuses expériences que nous avons réalisées avec MM. Delezenne et Hallion, il ne nous était pas interdit d'espérer que la technique indiquée répondrait de façon satisfaisante aux desiderata que nous venons d'exprimer.

L'expérience, en effet, tout nous permettait de le croire, pourrait se prolonger durant des heures, dans les cas favorables durant un très grand nombre d'heures. Pendant tout ce temps, le pancréas transplanté serait continuellement

parcouru par le sang avec lequel il était par hypothèse présumé capable, tout énérvé qu'il fût, d'échanger des réactions régulatrices. Rien ne serait plus facile, dans les cas où une résistance suffisante de l'animal nous en offrirait la possibilité, de réaliser en manière de contrôle l'ablation ultérieure de l'organe, peut-être même, éventuellement, son remplacement par un nouveau pancréas, extemporanément prélevé.

Si l'épreuve à laquelle nous étions ainsi invités venait à nous montrer que, sous la seule action d'un pancréas d'emprunt, la régulation glycémique s'effectue d'une façon non seulement manifeste, mais sensiblement aussi précise que chez l'animal intact, la méthode se montrerait par là très appropriée à l'étude de diverses questions relatives à cette régulation, et certaines des données qu'elle fournirait seraient vraisemblablement valables telles quelles, du moins à très peu près, en ce qui regarde les aptitudes physiologiques du pancréas en condition normale.

Mais au moment où nous nous disposions à mettre la méthode à l'épreuve sur des chiens diabétiques, nous avons pu la croire tout à fait impropre aux investigations que nous avions projetées, devant les résultats qu'en fait elle se trouvait avoir donnés, au point de vue de la sécrétion interne, à d'autres observateurs éminemment qualifiés.

L'échec de Hédon n'avait pas été pour nous décourager absolument, car s'il était attribuable, comme cet auteur avait logiquement pu le supposer, aux désordres graves qu'il avait constatés dans la circulation de l'organe, nous avions pu nous convaincre que de tels désordres pourraient être évités avec la technique que nous avions employée dans nos recherches relatives à la sécrétion du suc pancréatique. Ce qui était plus troublant, c'étaient les résultats négatifs annoncés tout récemment, comme nous l'avons dit, par La Barre, par Houssay et Molinelli, expérimentateurs qui, à la suite de notre communication concernant ces recherches, avaient précisément utilisé une technique analogue à la nôtre.

Mais, comme on le verra, nous avons pour notre compte, sans doute pour des raisons d'ordre technique, obtenu des résultats différents.



RECHERCHES PERSONNELLES

Avant d'indiquer la technique et les résultats de nos expériences, marquons les principaux points sur lesquels nos observations allaient avoir logiquement à porter.

Nous avons dit comment la méthode consistant à intercaler dans le courant circulatoire un pancréas réséqué, du moment qu'elle nous avait permis une étude relative à la sécrétion externe de l'organe, devait nous apparaître comme vraisemblablement applicable à des recherches sur la sécrétion interne. En ce qui regarde celle-ci, nous avons essayé de montrer, par un aperçu historique et critique, les incertitudes qui subsistaient sur deux questions qu'il semblait opportun d'envisager tout d'abord. Privé du concours du système nerveux, le pancréas est-il capable de sécrétion endocrine ? S'il se trouve qu'il en soit ainsi, jusqu'à quel point est-il capable d'ajuster cette sécrétion aux besoins physiologiques ? Il est évident qu'une même enquête expérimentale, si elle apporte une réponse affirmative à la première question, sera propre, pourvu qu'elle fournisse des données suffisamment précises, à élucider la seconde.

C'est dire que nous aurons à chercher dans quelle mesure les effets obtenus avec le pancréas transplanté se rapprochent de ceux que cet organe produirait s'il se comportait comme le fait le pancréas normal. Considérons donc, pour préciser le terme de comparaison, ce que nous aurions, dans cette hypothèse, à attendre de la transplantation, soit chez un animal rendu diabétique par dépancréatation, soit chez un animal normal, c'est-à-dire possédant encore son propre pancréas.

Envisageons d'abord le cas de l'animal diabétique. La transplantation aurait les effets suivants :

- 1° Faire baisser le taux surélevé du sucre sanguin.
- 2° L'amener jusqu'au niveau normal.
- 3° Le maintenir d'une façon continue à ce niveau, par une sécrétion endocrinienne convenablement réglée.

Par contre l'ablation de la greffe aurait pour résultat, comme l'ablation du pancréas normal, le développement intégral de l'hyperglycémie diabétique.

De même qu'un fragment de pancréas normal, laissé en place, suffit dans les conditions physiologiques habituelles pour assurer la constance de la glycémie, de même devrait pouvoir y suffire, dans l'hypothèse que nous avons envisagée, une greffe fragmentaire.

Considérons maintenant le cas d'un chien normal, auquel nous imposerons un pancréas en surnombre.

Ici, les notions connues sur la physiologie du pancréas normal ne nous offrent pas de terme de comparaison bien défini, puisque, normalement, la quantité totale de tissu pancréatique n'excède pas une limite déterminée. Il n'en sera que plus intéressant de chercher ce qui advient quand cette limite est dépassée, si tant est que la greffe se démontre, en réalité, fonctionnellement assimilable au pancréas normal.

Telles sont les considérations qui ont orienté nos recherches, et il y aura lieu de s'y reporter à mesure que se préciseront les résultats observés dans les expériences personnelles qu'il nous reste à exposer.

Dans cet exposé trouveront place, sans aucune omission, toutes les expériences dans lesquelles nous avons, en vue d'étudier les effets produits sur la glycémie, intercalé un pancréas ou un fragment de pancréas dans la circulation sanguine. Ainsi pourra être exactement évalué le degré de généralité des données que nous avons recueillies et dont nous aurons à envisager la signification.

Cette partie toute personnelle du présent travail comprendra six chapitres :

I. — Nous donnerons d'abord des indications générales sur la façon dont nos expériences ont été conduites, aussi bien chez des chiens dépancréatés que chez des chiens normaux.

II. — Parmi nos expériences sur les chiens diabétiques, nous rapporterons d'abord celles qui ont été particulièrement complètes, en ce que les phénomènes déterminés par la greffe d'un pancréas ou d'un fragment de pancréas ont eu pour contre-épreuve ceux qui ont suivi l'ablation de l'organe greffé.

III. — Nous rapporterons ensuite les expériences, portant également sur des chiens diabétiques, dans lesquelles cette dernière contre-épreuve n'a pas été réalisée.

IV. — Nous avons effectué, dans un but de contrôle, des expériences sur les changements que pourrait apporter à l'hyperglycémie la greffe d'un duodénum et sur ceux qui se produiraient chez un animal diabétique simplement anesthésié au chloralose. Cela fera l'objet d'un quatrième chapitre où nous discuterons, en outre, l'influence qu'a pu avoir, sur les résultats que nous avons obtenus dans les précédentes recherches, l'état physiologique des animaux dépancréatés qui nous ont servi de sujets.

V. — Nous examinerons avec précision l'allure de la courbe évolutive de la glycémie dans les expériences précédemment rapportées, et nous insisterons spécialement sur les courbes obtenues avec des poids variés de tissu pancréatique transplanté.

VI. — Le sixième chapitre sera réservé aux résultats obtenus en greffant un pancréas, non plus à des chiens diabétiques, mais à des chiens encore pourvus de leur pancréas.

CHAPITRE 1

Données générales sur la conduite des expériences

Avant de rapporter nos expériences (*), donnons quelques indications sur la façon dont elles ont été conduites, en règle générale. Ainsi nous n'aurons plus, à propos de chacune d'elles, qu'à signaler, le cas échéant, les particularités qui lui seront propres.

Toutes ont été exécutées sur des chiens.

La plupart ont comporté au préalable une dépancréatation complète, précédant l'expérience de un à trois jours, une fois de huit jours. Cette opération était pratiquée aseptiquement, sur des animaux à jeun depuis 24 heures et anesthésiés au chloroforme après injection sous-cutanée de morphine (un centigramme par kilogr.). L'exérèse était faite en un temps suivant les méthodes usuelles. Elle a toujours été tout à fait complète, ainsi que nous avons eu soin, chaque fois, de le vérifier à l'autopsie.

Entre le moment de la dépancréatation et l'expérience de transplantation, les animaux étaient maintenus à la diète absolue pendant 24 heures, puis ils buvaient un peu d'eau, et le troisième jour du bouillon et du lait; c'est dire qu'ils étaient soumis à un jeûne complet ou à peu près complet.

Quand nous les avons conservés pendant plus de 48 heures, nous leur avons généralement fait des injections d'insuline, injections dont nous indiquerons le nombre et les doses dans chaque cas : soit, par exemple, pour donner une moyenne : 8 unités physiologiques en 24 heures en deux fois.

(*) Toutes nos expériences ont été réalisées avec la collaboration de Mlle M. Guillaumie, préparatrice au laboratoire de physiologie de l'Institut Pasteur; collaboration qui n'a cessé de nous être infiniment précieuse et dont nous ne saurons trop la remercier.

Quant à l'expérience principale, qu'elle portât sur un chien dépancraté ou sur un chien non dépancraté (à jeun depuis 24 heures), nous y avons utilisé la même technique, pour la transplantation du pancréas, que celle employée dans nos recherches, avec MM. Delezenne et Hallion, concernant la sécrétion externe de cette glande. Disons rapidement de quelle manière nous l'avons conduite, en raison du but particulier que nous poursuivions.

L'animal étant assujetti en décubitus dorsal, on fait, par ponction d'une branche de la jugulaire, une prise de sang en vue d'un dosage de sucre. On réalise l'anesthésie par injection intraveineuse de chloralose. La carotide et la jugulaire du côté gauche sont dénudées. Après section de ces vaisseaux, on agence en tubes de Payr leurs bouts cardiaques.

Nous avons bénéficié, pour la préparation des tubes de Payr, des démonstrations et indications de M. le Professeur Tournade et de son collaborateur M. Chabrol au cours d'expériences d'anastomose surrénalo-jugulaire que nous leur avons vu exécuter, et nous avons utilisé leur outillage.

Une fois les vaisseaux ainsi préparés, puis entourés d'ouate imbibée d'eau salée physiologique, on suturait sommairement l'incision du cou et l'on détachait le chien. Après une heure de repos environ, l'animal était assujetti très fixement en décubitus latéral gauche sur la table et on lui donnait, au moyen d'un dispositif particulier, l'attitude qu'il allait avoir à conserver pendant le reste de l'expérience, attitude qui devait faciliter l'établissement des anastomoses et leur maintien en bonne place.

Le pancréas à transplanter était, autant que possible, prélevé sur un chien à jeun; nous signalerons les cas où il en a été autrement. Généralement, en même temps que le pancréas, nous enlevions le duodénum à partir du pylore (lequel était sectionné entre deux ligatures de fil, puis de caoutchouc) jusqu'un peu au-dessous du canal de Wirsung. Ajoutons que le bout inférieur du segment duodénal avait été antérieurement muni d'une canule de verre de gros calibre, assujettie par une ligature circulaire et destinée à drainer, par l'intermédiaire d'un tuyau de caoutchouc, le suc pancréatique et le suc intestinal qui seraient sécrétés

par la suite. L'ensemble formé par les deux organes avait été libéré, après les ligatures vasculaires requises pour réaliser une soigneuse hémostase, de toute connexion, hormis le tronc coeliaque et le tronc porte, destinés à assurer l'irrigation. Quelquefois était respectée une collatérale sur chacun de ces vaisseaux, en vue de prises de sang ou d'injections éventuelles.

Dans quelques expériences nous avons transplanté le pancréas seul, c'est-à-dire non accompagné du segment duodénal; ce mode de faire demande un peu plus de temps, vu qu'il nécessite de nombreuses ligatures sur les petits vaisseaux nourriciers du duodénum au ras de cet organe.

Dans certains cas, que nous indiquerons, nous n'avons à dessein transplanté qu'un fragment de pancréas, d'un poids déterminé. A cet effet, nous préparons la glande, avant de la détacher de l'animal auquel nous l'extirpions, de manière à n'en laisser subsister qu'un moignon attenant à l'artère pancréatico-duodénale et au tronc de la veine pancréatique principale. Ces vaisseaux, laissés en continuité respectivement avec le tronc coeliaque et la veine porte, assuraient l'irrigation du fragment. Comme le débit sanguin, dans ces conditions, était nécessairement moindre qu'avec un pancréas entier et qu'il en résultait, dans les gros troncs efférents, une stase relative favorisant la formation de thrombus, nous avons jugé bon, parfois, d'anastomoser directement à la jugulaire la veine pancréatique au lieu de la veine porte, ou encore, de comprendre dans le territoire transplanté, outre la petite portion du duodénum adhérente à ce fragment de pancréas, le pylore et un peu de l'antrum pylorique (*).

Toutes mesures ont été prises pour que la transplantation s'opérât le plus rapidement possible, en sorte qu'un minimum de temps s'écoulât depuis le moment où l'on interrompait l'irrigation naturelle des tissus à transplanter jusqu'au moment où s'y substituait l'irrigation par la carotide et la

(*) Nous avons également, mais dans un unique essai, transplanté au cou du chien diabétique le processus unciforme (sans segment d'intestin) par des ligatures appropriées, en anastomosant la carotide à l'artère mésentérique supérieure et la jugulaire à la veine mésaraïque inférieure. Pour des raisons d'ailleurs inexplicables, la circulation du sang veineux se fit mal. Comme nous parvenions sans difficulté en opérant sur la tête du pancréas, à isoler des fragments d'organe de poids inférieur à celui du processus unciforme, nous n'avons pas poursuivi ces essais.

jugulaire de l'autre animal. L'opération comprenait les temps suivants : ligature du tronc coeliaque au ras de l'aorte, pose d'une pince sur le tronc porte au ras du foie, résection des vaisseaux aux ciseaux, leur mise en communication avec la carotide et la jugulaire préparées à cet effet, ablation de la pince laissée jusque-là à demeure sur la carotide. Cette série de manipulations durait en moyenne *deux minutes dix secondes* ; nous signalerons, dans nos protocoles d'expériences, les cas où elle a demandé plus de trois minutes.

Nous avons eu l'occasion de constater que le pancréas pouvait, sans que les résultats fussent compromis, supporter une anémie assez prolongée, mais dont nous n'avons pas encore cherché à déterminer méthodiquement le maximum de durée possible.

Dès le moment de son anastomose et ensuite pendant toute la durée de l'expérience, le pancréas, avec ou sans segment duodénal, reposait, entouré de compresses et de coton hydrophile, dans un récipient à fond plat contenant de l'eau salée physiologique, baignant dans l'eau d'un thermostat réglé par avance de telle façon qu'il entretenait, dans le liquide où l'organe était immergé, une température de 38°. Les vaisseaux réciproquement anastomosés étaient protégés par de l'ouate hydrophile, arrosée par de l'eau physiologique à la température du bain. On veillait à ce qu'ils ne subissent ni torsion, ni tiraillement.

La bonne coloration des tissus, la rapidité avec laquelle la veine afférente se gonflait dès qu'on la pinçait pendant un court instant, étaient prises pour témoignages d'une circulation satisfaisante. Cette dernière ne peut être troublée que par la formation d'un caillot veineux. Toujours avertis de cet accident par les modifications de couleur des organes transplantés, nous les enlevons par simple section aux ciseaux des vaisseaux nourriciers, après ligature serrée sur ceux-ci sans tiraillement. Une fois observé le résultat de leur ablation, nous les remplaçons, parfois, par des organes extemporanément prélevés sur des chiens neufs.

L'animal était constamment prémuni contre le refroidissement par une couverture ; en outre, la table métallique sur laquelle il reposait était doucement chauffée par une veilleuse sous-jacente, dont nous faisons varier la hauteur

de flamme suivant le besoin, en sorte que la température rectale, explorée de temps en temps, restât dans les limites de la normale, malgré l'immobilité prolongée et une anesthésie continue.

L'anesthésie était entretenue par des injections de chloralose à dose faible, que l'on pratiquait dès que l'animal sortait de son état de torpeur.

Modes de dosage du sucre dans le sang et dans l'urine.

— Avant le jour où était pratiquée l'expérience de transplantation de pancréas au cou, les prises de sang étaient faites par phlébotomie à la veine marginale de l'oreille.

Au cours de l'expérience, nous prélevions, toutes les demi-heures en moyenne, par ponction d'une branche de la jugulaire dont le tronc était resté intact, à peu près 1,5 cmc. de sang pour le dosage du glucose. Si une bonne circulation sanguine, dans ces vaisseaux, était rendue douteuse par la formation de caillots résultant de ponctions répétées, ou que nous ayons à utiliser les deux jugulaires, les prises étaient alors faites dans une veine fémorale.

Pour les dosages, nous avons utilisé la méthode de Folin Wu. Les variations que nous avons observées dans la glycémie ont été d'un ordre de grandeur tel, que cette méthode se montrait parfaitement suffisante. Les déterminations étaient faites par Mlle Guillaumie ou par nous-même, de telle manière que nous ne puissions savoir, en les pratiquant, à quelle prise de sang elles se rapportaient. Nous nous sommes mis ainsi à l'abri du moindre risque d'auto-suggestion dans la lecture des résultats; au surplus, comme on le verra, les chiffres se sont sériés en courbes bien régulières, ce qui est une nouvelle garantie de leur exactitude. Dans les courbes relatives à chaque expérience on les trouvera représentés tous, y compris ceux, d'ailleurs exceptionnels, qui donneraient à supposer par leur aberrance quelque erreur accidentelle d'évaluation.

Si la coloration d'un tube indiquait, par comparaison avec l'étalon à 2 p. 10.000, une glycémie supérieure à 2 gr. 5 par litre, nous opérions alors sur 2 cmc. du filtrat obtenu après défécation par le tungstate de soude, et dilué par moi-

tié ou même au quart avec de l'eau distillée. Dans les expériences relatées, il ne s'est pas rencontré d'hypoglycémies nécessitant des modes de dosage spéciaux.

Dans quelques cas, nous prélevions aussi dans la vessie, au moyen d'une sonde urétrale, l'urine sécrétée pendant des laps de temps successifs, pour en déterminer le volume et la teneur en sucre. Cette dernière détermination était faite par la méthode de P. Fleury et L. Boutot (*Journ. de Pharm. et de Chimie* xxvi, p. 209, 1922), qui consiste à faire agir, après défécation au nitrate mercurique, un excès de liqueur cupro-alcaline, et à doser par iodométrie le cuivre resté à l'état de sel cuivrique.

•

CHAPITRE II

Expériences sur les chiens diabétiques, ayant comporté comme contre-épreuve l'ablation du pancréas transplanté

Parmi les expériences réalisées sur les chiens diabétiques, les cinq suivantes sont particulièrement intéressantes en raison de leur longue durée. Deux d'entre elles, que nous rapporterons les premières, nous ont permis de voir se développer pleinement les effets déterminés par l'implantation d'un pancréas, puis par son maintien pendant des heures, et enfin par sa suppression; les trois autres ont comporté, après l'intervention temporaire d'une première greffe, l'intervention d'une greffe nouvelle, puis la suppression de celle-ci.

Nous relaterons tout d'abord l'expérience suivante, déjà brièvement rapportée par Mlle Guillaumie et nous à la Société de Biologie (5).

Sous l'influence de la greffe, la glycémie, qui atteignait 3,62 gr. avant la transplantation, retourne à un niveau normal, puis se stabilise vers 1 gr. La greffe une fois enlevée, l'hyperglycémie diabétique se reproduit dans toute son intensité.

Exp. I. — (Chien P.C.G. 5) (Fig. 4)

Chien de 17 kilogr., *dépancréaté* en un temps le 23 novembre 1927 à midi; le soir, bon état général.

Le 24 novembre à 12 h. 40, la glycémie est de 2,80 gr. pour 1.000. Injection de 10 unités d'insuline.

Le 25 novembre, expérience.

Bon état général; température 38°. A 9 h. 35, glycémie 3,62 gr.

A 10 h. injection intraveineuse de chloralose (0,065 gr. par kg). Anesthésie satisfaisante. On dénude alors la carotide et la jugulaire gauches et, après section le plus haut possible du côté céphalique, le bout cardiaque de ces vaisseaux est agencé

en tubes de Payr. La glycémie s'élève à 3,94 gr. pour revenir à 3,62 gr. à 11 h. 02.

A 11 h. 09, *transplantation* au cou de l'animal de l'ensemble pancréas-duodénum extirpé à un chien de 15,500 kilogr.

La figure 1 montre la chute progressive subie par la glycémie dans les heures qui suivent.

A 15 h. le niveau était descendu à 1,18 gr. Il s'élève momentanément à 1,35 gr. à 15 h. 30, mais redescend à 1,07 gr. à 16 h. 30.

Ensuite, pendant six heures (de 16 h. 30 à 22 h. 40), *maintien de la glycémie* aux environs de 1 gr.

Dans cet intervalle, entre 19 h. 40 et 22 h. 40, la glycémie est légèrement perturbée par une injection lente de liquide de Lock hyperglucosé dans le sang artériel affluant au pancréas (*).

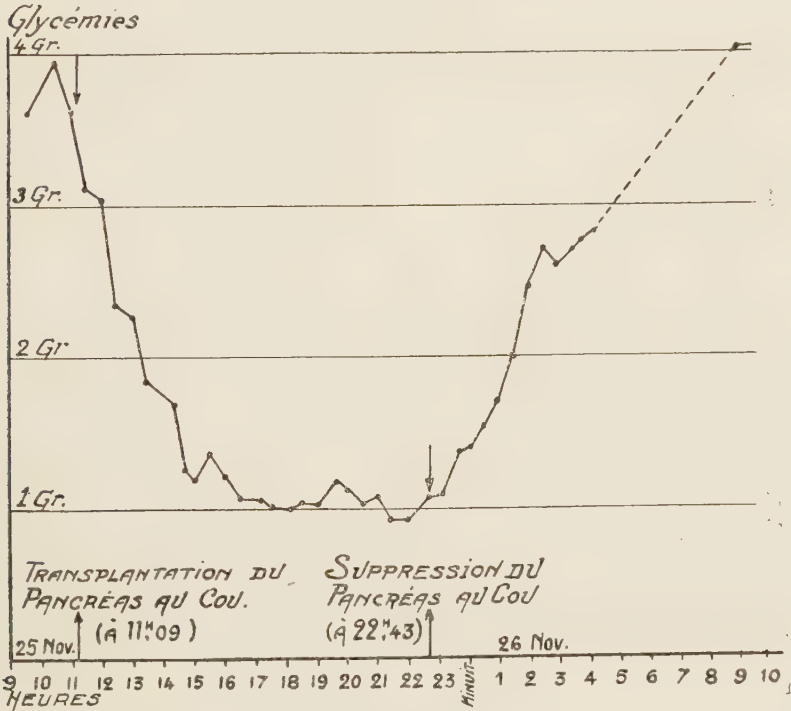


Fig. 1

(*) Cet essai se rattache à une série de recherches que nous poursuivons avec M. Hallion. Elles consistent à faire parvenir dans l'artère pancréatique, lentement, goutte à goutte, une solution glucosée et à étudier les modifications de la glycémie générale qui s'ensuivent. Ces injections ont été pratiquées dans les artères de pancréas laissés in situ, et nous ferons, dans certaines expériences de ce travail, allusion à l'emploi de la même méthode sur des pancréas transplantés au cou de chiens diabétiques ou non. Un effet particulièrement net est représenté fig. 5 (page 48). L'ensemble des résultats observés donnera matière à une publication ultérieure.

On constate que cette injection est accompagnée d'une légère augmentation, suivie de légère diminution de la glycémie, laquelle néanmoins, reste dans les limites normales (entre 1,16 gr. et 0,90 gr.).

A 22 h. 43, *suppression de la greffe*. On l'excise d'un coup de ciseaux, après avoir lié (sans tiraillement) la carotide et la jugulaire par lesquelles s'effectuait son irrigation. Jusqu'à ce moment celle-ci a été excellente ; le pancréas était de teinte blanc rosé, l'intestin de teinte rosée, pas d'œdème appréciable.

On voit qu'après l'ablation, la glycémie qui était une minute avant (à 22 h. 42) de 1,05 gr. et qui 22 minutes après (à 23 h. 05) était encore de 1,08, atteint en 47 minutes 1,36 gr. La montée continue ensuite régulièrement.

A 4 h. 20 du matin, on détache l'animal et on l'abandonne dans le laboratoire ; sa glycémie est alors de 2,80 gr.

Ajoutons que, pendant toute la durée de la contention, la température rectale du chien a été maintenue entre 38° et 39°. L'anesthésie (c'était, pour mieux dire, un état de torpeur) a été entretenue par six injections de chloralose, à des doses deux fois moins fortes que celles du début (à 11 h. 31, à 13 h. 58, à 16 h. 07, à 19 h. 05, à 21 h. 23, et à 2 h. 10). On y recourait lorsque le chien commençait à gémir ou à présenter des mouvements.

A 9 h. 30 du matin, soit donc cinq heures après la dernière des déterminations précédentes, la glycémie atteint 4,04 gr.

On recherche alors les effets produits par une *injection intraveineuse* de 5 unités physiologiques d'*insuline* sur la glycémie de cet animal. On le remet à cet effet sur la table d'opération. A 9 h. 47, injection. Un quart d'heure après, la glycémie s'est abaissée de 4,04 gr. à 3,62 gr. Ultérieurement, on a les chiffres suivants :

A 12 h. 30, gl. : 2,10 gr. ; à 15 h. 10, gl. : 2,50 gr. ; et à 17 h., gl. : 3,40 gr.

A 18 h., on sacrifie l'animal. Les viscères abdominaux sont en parfait état. Le poumon est congestionné sans présenter d'infarctus visible.

L'expérience qui suit n'est pas moins nette que la précédente. Sous l'influence du pancréas transplanté, la glycémie, supérieure à 3 grammes, est amenée à 0,8 — 0,9 grammes et se maintient ce niveau. Après suppression du pancréas, elle remonte à son taux premier.

Exp. II. — (Chien P.C.G. 9) (Fig. 2)

Chien de 16 kilogr., *dépancraté* en un temps, le 8 décembre à 15 h. 40 ; glycémie avant morphine : 1,08 gr. p. 100.

Le lendemain, 9 décembre, le chien boit volontiers de l'eau. A 14 h., sa glycémie est de 2,65 gr. ; on lui injecte 5 unités physiologiques d'insuline.

Le 10 à 16 heures, répétition de la même dose.

Le 11 décembre, *expérience*.

L'état général du chien est satisfaisant. Température : 37°8, glycémie : 3,11 gr. à 9 h. 25.

A 9 h. 35, injection de chloralose (0.035 gr. par kg.). A 10 heures, l'animal ne dort pas ; répétition de la même dose. L'anesthésie est alors satisfaisante ; préparation des vaisseaux du cou. La glycémie tombe à 2,84 gr. à 10 h. 40.

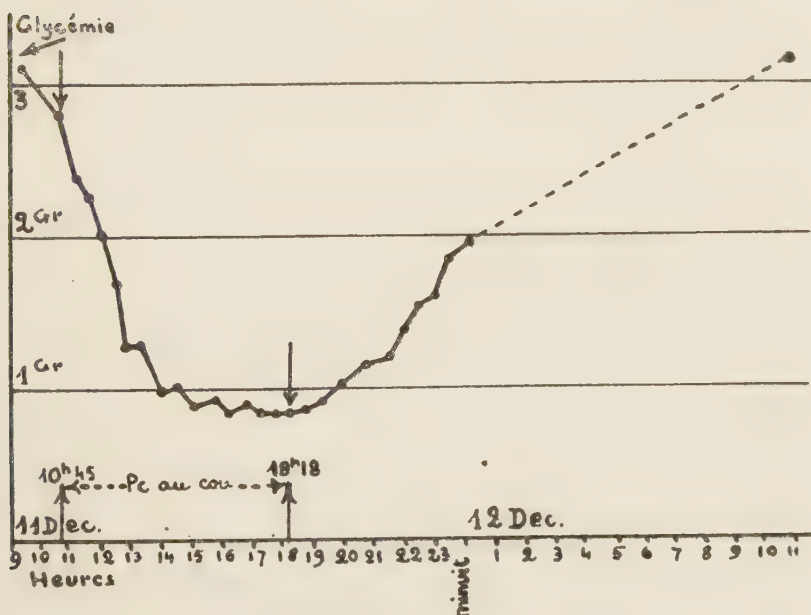


Fig. 2

A 10 h. 45, *transplantation* au cou de ce chien de l'ensemble pancréas-duodénum, prélevé sur une chienne de 13 kilogr., dont la glycémie était de 0,91 gr. avant l'anesthésie au chloralose.

Sur la courbe, on voit que le retour de la glycémie à un taux physiologique s'est effectué en trois heures. La régulation s'établit autour de 0,85 gr. et s'y maintient de 16 h. à 18 h.

A 18 h. 18, *suppression* délibérée du pancréas. La circulation à travers cet organe était excellente ; signalons toutefois qu'un œdème était apparu peu après l'anastomose (à 12 h.). Il ne s'agissait certainement pas d'un œdème par surpression veineuse car l'évacuation du sang par les veines s'effectuait très normalement et le pancréas ne présentait, à la superficie comme à la coupe, aucune tache ecchymotique ; il était de couleur blanc rosé normale. Il s'agissait très vraisemblablement d'un œdème par ligature accidentelle des lymphatiques.

La glycémie, qui était de 0,84 gr., trois minutes avant la suppression du pancréas, s'élève à 0,92 gr. une heure après ; deux heures et demie après, elle n'est encore qu'à 1,20 gr. Elle s'élève ensuite plus rapidement et atteint 1,96 gr. à minuit.

Le chien est alors détaché et laissé dans le laboratoire ; onze heures plus tard, le 12 décembre à 11 h., sa glycémie (prise dans la veine fémorale) est de 3,10 gr.

Le chien, dont la plaie du cou suintait abondamment, meurt à 14 h. 30.

La température du chien a été maintenue autour de 39° pendant toute la durée de l'expérience ; celle du bain-marie entre 39° et 38°5.

Un état de torpeur suffisant a été entretenu par des injections de chloralose (0,035 gr. par kg.) à 12 h. 45 et à 15 h. 48.

A l'*autopsie*, les viscères abdominaux ont une apparence parfaite, et l'on ne retrouve aucun vestige de pancréas le long du duodénum. Le lobe inférieur gauche du poumon présente des lésions de broncho-pneumonie.

Dans les trois expériences suivantes un nouveau pancréas a été transplanté après suppression du premier, alors que se montrait d'une façon manifeste la remontée de glycémie consécutive à cette suppression.

Dans l'une d'elles, que nous rapporterons d'abord, la suppression a eu lieu au moment où la courbe était en voie de descente. Ajoutons que cette expérience se distingue des autres qui sont rapportées dans ce chapitre en ce que nous y avons utilisé pour les transplantations non pas des pancréas entiers, mais des fragments de pancréas.

Exp. III. — (Chien P.C.G. 26) (Fig. 3)

Chien de 17 kilogr., dépancraté en un temps le 16 janvier 1928 à 15 h., de glycémie 0,80 gr. p. 1.000 avant morphine.

Le lendemain matin sa glycémie est de 3,66 gr. Il est conservé jusqu'au 24 janvier dans un bon état physiologique, rece-

vant quotidiennement deux injections d'insuline de 4 unités physiologiques chacune. A partir du 18 janvier, il boit du bouillon, du lait, de l'eau.

Le 23 janvier, il est mis à jeun et n'est pas insuliné.

Le 24 janvier, expérience :

L'animal pèse 15,8 kilogr.

A 9 h. 45, sa glycémie est de 3,92 gr.

A 9 h. 55, injection de chloralose : 0,09 gr. par kg.

A 10 h. 40, la glycémie est montée à 4,22 gr. ; de là elle redescend à 3,82 gr. (à 11 h. 10).

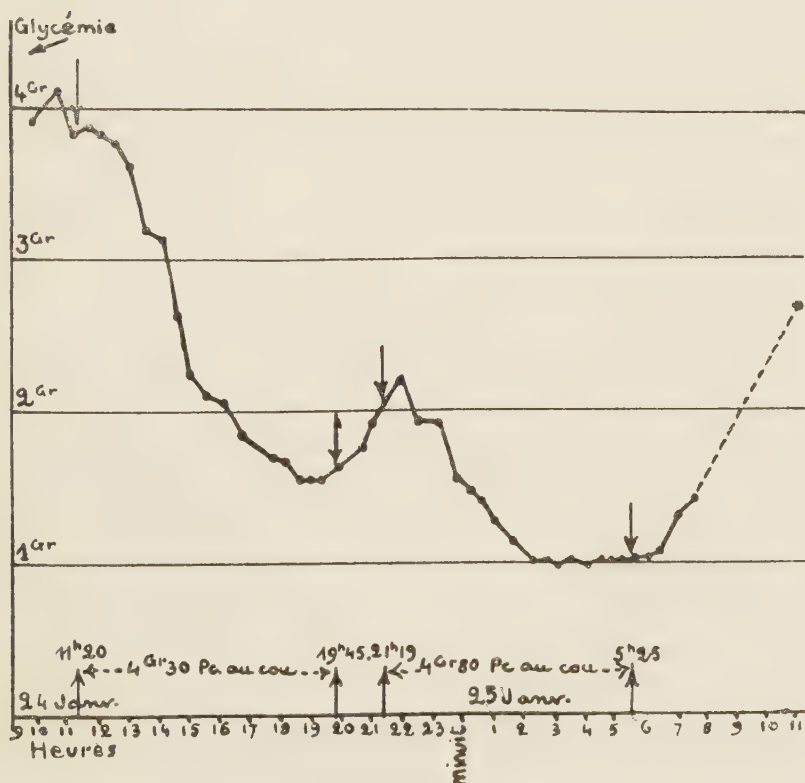


Fig. 3

A 11 h. 20 : Transplantation d'un fragment de pancréas (4,30 gr.) prélevé sur un chien de 17 kilogr. de glycémie 0,88 gr. dont le pancréas total pèse 35 gr.

Une chute de la glycémie n'est perceptible qu'une heure dix minutes après la transplantation.

Elle s'accroît progressivement et à 16 h. elle est de 2,05 grammes.

A ce moment, on constate une stase dans la jugulaire. Deux essais de rectification de l'anastomose veineuse ne suppriment cette stase que momentanément. A 16 h. 25, après avoir réséqué une partie de la jugulaire, on constate que la circulation est devenue satisfaisante. Pendant tout ce temps, grâce à des rétablissements passagers de la circulation artérielle, la glande n'est pas restée plus de 5 minutes de suite en état d'anémie.

Pendant les trois heures suivantes, la glycémie continue à descendre, mais plus lentement : à 19 h. 15, elle est de 1,55 gr.

A 19 h. 45, un caillot s'étant formé à nouveau dans la jugulaire, *on supprime la greffe* : la glycémie est de 1,64 gr. Elle continue à s'élever et, à 21 h., atteint le niveau de 1,91 gr.

Pendant ce temps, les vaisseaux droits du cou sont préparés pour l'irrigation d'un nouveau pancréas et l'on dénude une veine fémorale pour les prises de sang.

A 21 h. 07, *transplantation d'un nouveau fragment de pancréas* (4,80 gr.) prélevé sur un chien de 19 kilogr. (glycémie 0,87 gr.) par anastomoses carotide — tronc coeliaque, jugulaire — veine pancréatique.

On s'aperçoit, en établissant la circulation dans cette greffe, qu'un caillot s'est formé dans le tronc de l'artère pancréatrico-duodénale au niveau d'émergence des artères hépatiques. Ce caillot peut être extrait de ces artères. Il en est résulté pour le pancréas une privation totale d'irrigation durant 15 minutes.

A 21 h. 19 : irrigation du fragment à nouveau.

A 21 h. 55, c'est-à-dire trente-six minutes après la restitution d'une circulation régulière, la glycémie est de 2 gr. 24. Elle commence ensuite à baisser et cinq heures après la nouvelle transplantation, elle se stabilise à 1 gr. et s'y maintient de 2 h. à 5 h. 25.

A 5 h. 26, *suppression de ce fragment de pancréas surnuméraire* dont la circulation avait été parfaite ainsi qu'en témoignait son bel aspect blanc rosé, en surface et sur les coupes.

La glycémie se relève progressivement et à 7 h. 30 elle est de 1,46 gr. Le chien est alors détaché et laissé dans le laboratoire. A 11 h. sa glycémie est de 2,67 gr.

On le tue par piqûre du bulbe.

L'anesthésie a été entretenue par l'injection de chloralose (0,030 gr. par kg.) à 14 h. 35, à 17 h. 15, à 19 h. 55, à 23 h. 15. Pendant l'expérience, la température du chien a été maintenue à 38°5 et celle du bain-marie à 38-39°.

Autopsie : Légers points de suppuration sous cutanés au niveau de la cicatrice, la paroi musculaire est bien cicatrisée et

forme un plan solide. Le péritoine sous-jacent est normal. Les viscères abdominaux ont un excellent aspect.

Cette expérience, à l'inverse des deux qui la précédaient et des deux qui suivront, a été réalisée, rappelons-le, non avec des pancréas entiers, mais avec des fragments de glande. Or on remarquera que les chutes de glycémie obtenues ont été moins rapides. Ce fait cadre avec d'autres qui seront rapportés ultérieurement. Notons, il est vrai, qu'à 16 heures, se sont produits des troubles de la circulation intrapancréatique. Une anémie de quinze minutes n'a pas empêché la deuxième greffe de produire son effet habituel. La suppression du deuxième pancréas détermine la remontée de la glycémie aussi bien que la suppression de la première greffe.

Voici deux expériences encore, où, dans chacune d'elles, deux pancréas ont été greffés successivement.

Exp. IV. — (Chien P.C.G. 10) (Fig. 4)

Chien de 13,75 kilogr., *dépancrété* en un temps le 9 décembre 1927. Glycémie avant morphine 0,80 gr. p. 1.000.

Le lendemain, le chien va bien et reçoit 5 unités physiologiques d'insuline.

Le 11 décembre, bon état apparent, mais température 38°8 et l'animal tousse beaucoup. A 13 heures, injection de 6 unités physiologiques d'insuline.

Le 12 décembre, expérience :

A 8 h. 30, glycémie 3 gr. A 10 h. 50, injection de chloralose (0,06 par kg). A 12 h. 20, glycémie 3,15 gr.

A 12 h. 32, fin de la *transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 23,5 kilogr. de glycémie égale 0,83 gr. (poids du pancréas transplanté : 56 gr.).

La glycémie s'abaisse très rapidement. En deux heures, à 14 h. 30, elle est à 0,98 gr. ; elle descend jusqu'à 0,79 gr. (à 15 h. 30) puis se régularise à 0,88 gr. entre 16 et 18 h.

A 17 h. 45, un caillot est en formation dans la jugulaire, et à 17 h. 55, *on excise le pancréas*.

La glycémie remonte lentement. Elle n'est que de 0,98 gr. à 19 h. 30.

On se prépare alors à transplanter un nouveau pancréas. On dénude, à cet effet, la jugulaire droite que l'on agence en

tube de Payr, et on conserve, pour assurer l'apport artériel, la carotide gauche qui avait déjà servi à alimenter la greffe précédente.

A 20 h. 10, la glycémie est de 1,16 gr. Cinq minutes après, *transplantation d'un nouvel ensemble pancréas-duodénum*, prélevé sur une chienne de 9 kilogr. en pleine digestion et dont la glycémie était de 1,12 gr. Le pancréas a une teinte rose. (Poids du pancréas transplanté : 19,50 gr.). Aussitôt après cette nou-

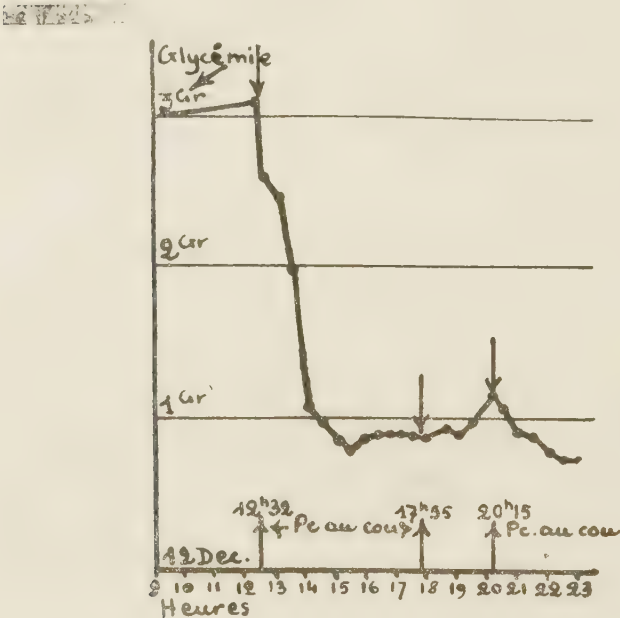


Fig. 4

velle transplantation, la glycémie s'abaisse à nouveau. A 23 h. 30, elle est à 0,72 gr. Mais des caillots se forment dans la carotide et les battements artériels que l'on constate dans les vaisseaux de l'intestin cessent brusquement à 22 h. 32.

On supprime alors le pancréas.

L'état du chien est très précaire et l'animal meurt peu après à 23 h.

La torpeur a été maintenue par des injections de chloralose (0,03 par kilogr.), à 13 h. 50, à 18 h. 50.

Les températures du chien et du bain-marie ont été aux environs de 38°5.

Pas d'autopsie.

De nouveau, dans cette expérience, nous avons vu, sous l'influence d'une greffe, la glycémie descendre jusqu'à la normale, y demeurer, puis remonter après la suppression du pancréas. Nous avons, en outre, constaté très nettement après l'implantation d'une deuxième greffe, qu'une descente se substituait à la montée en voie de progression. La coïncidence de ces deux faits est bien significative.

Ensuite la glycémie est descendue (cas *unique* dans nos expériences) un peu en-dessous d'un taux normal : jusqu'à 0,72 grammes. Remarquons que ce chiffre a été constaté immédiatement avant l'ablation de la deuxième greffe, à un moment où la mort, qui allait survenir une demi-heure après, était imminente.

Dans l'expérience V comme dans la précédente, la deuxième greffe a été pratiquée quand la glycémie, après s'être abaissée sous l'influence d'une greffe temporaire antécédente, était, celle-ci une fois supprimée, en voie de réascension.

Exp. V. — (Chien P.C.G. 25) (Fig. 5)

Chienne de 14 kilogr., *dépancréatée* en un temps le 7 janvier 1928 à 16 h.

Glycémie avant morphine, 0,97 gr. p. 1.000.

Le 8 janvier : assez bon état général.

Expérience le 9 janvier :

L'animal pèse 13 kilogr.

A 9 h. 15 : glycémie : 3,40 gr.

A 9 h. 50 : injection de chloralose (0,060 gr. par kg.) et, une demi-heure après, injection d'une nouvelle dose (0,04 gr. par kg.), puis préparation des vaisseaux du cou.

La glycémie, après une légère montée à 3,48 gr., redescend à 3,20 gr. (à 11 h. 55).

A 12 h. 02, on essaye d'*anastomoser* l'ensemble pancréas-duodénum, prélevé sur un chien de 21 kilogr. dont la glycémie est de 0,90 gr. (Le tissu pancréatique transplanté a un poids de 37,30 gr.). Une mauvaise circulation veineuse amène à faire par deux fois l'anastomose de la veine. Le pancréas ne subit que de courtes périodes d'anémie, ne dépassant pas deux minutes chacune, car on prend soin de faire passer, par intervalles, du sang artériel. A 12 h. 15, la circulation dans la veine donne enfin toute satisfaction.

La glycémie met cinq heures pour atteindre un taux physiologique (1,10 gr., à 17 h. 32).

A 17 h., le pancréas devient un peu rouge et il existe une certaine tension dans le tronc porte ; on s'assure cependant que du sang circule dans la jugulaire.

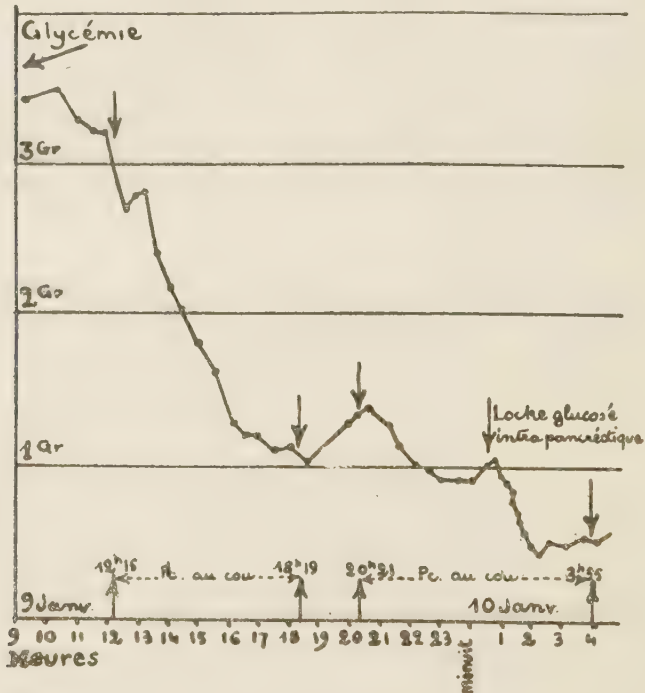


Fig. 5

A 18 h. 19, après avoir essayé de refaire l'anastomose veineuse, on supprime le pancréas. La glycémie remonte et atteint 1,34 gr. à 20 h. 15.

A 19 h., préparation des vaisseaux droits du cou en vue de transplanter un nouveau pancréas. A 20 h. 21, cette *transplantation* est réalisée. La glande a été prélevée sur un chien de 25 kilogr., de glycémie 0,93 gr. et dont le pancréas total avait un poids de 50,40 grammes. Mais, cette fois, le duodénum avait été séparé du pancréas, avant que ne fût pratiquée son extirpation. En outre, la portion splénique et le processus unciforme avaient été excisés. La quantité restante, greffée sur le chien diabétique, était réduite à 29,30 grammes.

La glycémie (les prises de sang sont alors faites dans la veine fémorale) descend à nouveau et se régularise autour de

0.95 gr. entre 22 h. 05 et 24 h. A partir de ce moment, la courbe montre une forte hypoglycémie (0,44 gr.) consécutive à une injection continue de Locke glucosé dans le sang artériel irriguant le pancréas greffé (de 0 h. 30 à 1 h. 15) (*).

La température de l'animal s'est maintenue vers 39°5, celle du bain-marie à 39°.

L'anesthésie a été entretenue par des doses de chloralose de 0,030 gr. par kg., à 14 h. 30, à 18 h. 50, à 21 h. 21.

Résumé des résultats observés. — Les principaux résultats observés dans les cinq expériences que nous venons de rapporter peuvent se résumer comme il suit :

1° *Toutes les greffes pratiquées ont eu pour résultat d'amener une chute progressive de l'hyperglycémie.*

2° *Inversement leur suppression en a déterminé rapidement la réascension progressive.*

3° *Par l'action de la greffe, l'hyperglycémie diabétique n'a pas été seulement diminuée plus ou moins, mais corrigée complètement; c'est dire que la glycémie a été ramenée dans les limites de la normale.*

4° *Fait particulièrement remarquable : la glycémie, une fois ramenée dans la zone normale, s'y est maintenue jusqu'à la suppression de la greffe.*

5° *Après cette suppression la glycémie, partant de la normale, a regagné en quelques heures, quand l'expérience a pu se prolonger suffisamment et qu'une nouvelle greffe n'est pas intervenue, le taux élevé antérieur à l'expérience.*

*) Voir note I, exp. I, page 39.

CHAPITRE III

Expériences sur chiens diabétiques sans la contre-épreuve de l'ablation du pancréas transplanté

Les expériences, pratiquées chez des chiens dépancréatisés, qu'il nous reste à rapporter ont été trop tôt interrompues par la mort de l'animal pour nous permettre de réaliser la contre-épreuve consistant à obtenir, par suppression de la greffe, le retour de l'animal à un degré d'hyperglycémie très franchement caractérisé. Aussi bien cette contre-épreuve a-t-elle, comme nous venons de le voir, donné des résultats tellement nets, tellement constants dans les expériences suffisamment nombreuses où elle a été possible, que son absence ne constitue pas une lacune bien regrettable dans celles où elle a fait défaut.

Parmi les expériences que nous rapporterons dans ce chapitre, il en est (Expériences VI à IX inclus) où la courbe de la glycémie n'est pas seulement, avant que la mort ne survînt, descendue au niveau normal, mais encore s'y est stabilisée plus ou moins longtemps. Nous relaterons après elles, dans un autre groupe, les expériences (X à XVII) où la mort a interrompu la chute, très nette, de l'hyperglycémie.

La première de celles qui font partie de ce chapitre aurait pu, à la vérité, être elle-même classée dans le groupe précédent, car elle a comporté la contre-épreuve à laquelle nous faisons allusion, et si la remontée de la glycémie, après ablation de la greffe, a été interrompue avant d'atteindre un point élevé, du moins s'est-elle manifestée, comme on le verra, indiscutablement.

Exp. VI. — (Chien P.C.G. 7) (Fig. 6)

Chien de 19 kilogr.

Dépancréatation le 3 décembre 1927, à 11 h. 20.

Le lendemain, bon état général. Injection de 8 unités physiologiques d'insuline.

Le 5 décembre, expérience

Le chien ne pèse plus que 16,7 kilogr. ; il présente cependant un état physiologique satisfaisant.

A 9 h., glycémie 3,88 gr. A 9 h. 15, injection de chloralose (0,055 gr. par kg.). Préparation des vaisseaux du cou. A 10 h. 10, l'animal dormant mal, on lui injecte à nouveau du chloralose (0,035 gr. par kg.)

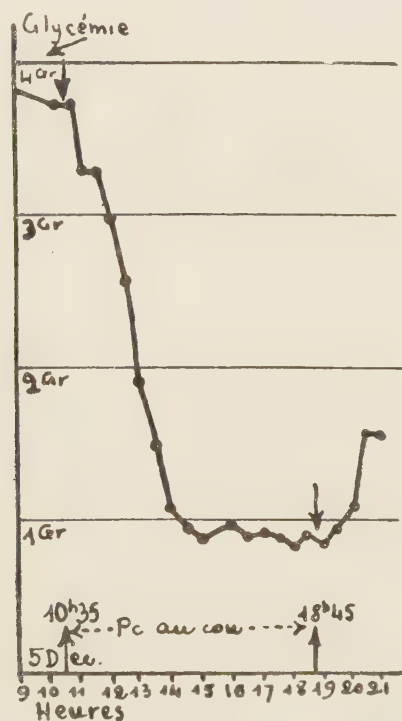


Fig 6

A 10 h. 35, se termine la *transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 14 kilogr. (par suite d'une rétraction du tronc coeliaque avant son anastomose avec la carotide, le temps d'anémie a été cette fois de 4 minutes 30 secondes).

20 minutes après la transplantation, la glycémie de l'animal est toujours de 3,76 gr., mais elle s'abaisse ensuite rapide-

ment et à 14 h. 15 elle est à 1 gr. Puis la régularisation s'effectue autour de 0,87 gr. pendant 4 heures (de 14 h. 30 à 18 h. 30).

A 18 h. 40, le pancréas, qui jusque là avait conservé un très bon aspect, prend une teinte rouge avec turgescence de la veine porte, en sorte qu'à ce moment on en pratique l'excision.

La glycémie à 19 heures est de 0,84 gr. et ne se montre franchement élevée qu'à 20 h. 30, heure à laquelle elle atteint 1,55 gr. A 20 h. 45, le chien devient brusquement dyspnéique, son poulx devient filant. L'animal meurt à 21 h.

Au cours de l'expérience, il n'a été fait qu'une injection intercurrente de chloralose (0,055 par kg. à 15 h. 05).

La température du chien et celle du bain-marie ont été maintenues à 39°.

A l'autopsie, très légère coalescence de l'épiploon avec le pylore et le duodénum, mais on n'observe ni rougeur, ni sérosité et les viscères ont bon aspect.

On trouve alors un long coagulum dans la jugulaire gauche, un cœur droit dilaté, rempli de caillots et des poumons turgescents.

Dans les quatre expériences dont nous allons maintenant donner les comptes rendus, la stabilisation de la glycémie à un taux normal n'a pu se manifester que pendant un temps relativement court, mais elle a du moins été très nette dans cette période.

Exp. VII. — (Chien P.C.G. 14) (Fig. 11, courbe 14, p. 76)

Chien de 18 kilogr. dépancréaté le 16 décembre 1927 à 17 h. Glycémie avant morphine 0,90 gr.

Le lendemain, très bon état général—Glycémie 2,45 gr. Injection de quatre unités physiologiques d'insuline.

Le 18 décembre, expérience :

A 10 h. 10, très bon état général ; température 38° ; glycémie 2,94 gr.

10 h. 20 : chloralose (0,035 gr. par kg.).

11 h. 32 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum, prélevé sur un chien de 23 kilogr., de glycémie 1,16 gr. (poids du tissu pancréatique transplanté : 43 gr.).

La glycémie s'abaisse régulièrement (voir la courbe 14, fig. 11, I, page 76) et atteint 0,97 gr. quatre heures après la transplantation. De 16 h. 30 à 18 h. 30, elle se stabilise autour de 0,90 gr.

Cet animal sert alors à des recherches sur l'influence de l'injection de Locke hyper-glucosé intra-pancréatique, qui donne une hypoglycémie atteignant 0,71 gr.. La glycémie remonte ensuite, mais l'animal meurt avant le retour au taux normal.

Outre l'observation des effets constants que provoque la transplantation du pancréas sur la glycémie des chiens diabétiques, l'expérience précédente montre, comme l'avait fait l'expérience V, qu'en excitant humoralement le pancréas greffé, on obtient un abaissement, au dessous des valeurs physiologiques, de la glycémie jusque-là régularisée à un taux normal.

L'expérience VIII nous donne la démonstration qu'un fragment de pancréas, de 9,8 grammes (soit approximativement le quart du poids global de l'organe que devait posséder le chien diabétique avant sa dépancréatation) est capable de produire les mêmes effets qu'un pancréas total transplanté au cou d'un animal diabétique.

Exp. VIII. — (Chien P.C.G. 17) (Fig. 11, courbe 17, page 76)

Chien de 21 kilogr. dépancréaté le 20 décembre à 17 h. Glycémie 0,91 gr. avant morphine.

Le lendemain, glycémie 3,4 gr. ; Injection de 4 unités physiologiques d'insuline.

Le 22 décembre, expérience :

Assez bon état général ; le chien ne pèse que 18,5 kilogr.

A 9 h. 45 : glycémie 3,2 gr.. Injection de chloralose (0,035 gr. par kg. à 9 h. 50 et 0,020 par kg. à 10 h. 45).

La glycémie, après une légère hausse à 3,40 gr. à 11 h. 50, s'abaisse à 3,1 gr. à 12 h. 30, pour remonter à 3,90 gr. à 13 h. 30.

A 13 h. 35 : *Transplantation* d'un fragment de pancréas 9,80 gr.), prélevé sur un chien de 15,800 kilogr., de glycémie 1.11 gr., dont le pancréas pesait en totalité 38,4 gr.

La glycémie (Voir courbe 17, fig. 11, III, page 76), s'abaisse rapidement et au bout de trois heures et demie elle est à 1,65 gr. ; elle se stabilise alors à ce niveau pendant une heure et demie, jusqu'à la mort de l'animal survenue à 18 h. 40.

Les températures de l'animal et du bain-marie ont été maintenues à 38°.5.

A l'autopsie, on ne trouve rien qui explique cette mort prématurée.

La chute de l'hyperglycémie a été lente dans l'expérience IX, que nous allons rapporter. Peut-être est-ce attribuable à une souffrance passagère de la greffe, dont l'anastomose veineuse avait été laborieuse à établir d'une façon satisfaisante. Mais d'autres incidents expérimentaux tels qu'une surchauffe passagère du bain-marie et surtout une infiltration du médiastin par de l'eau physiologique ont pu troubler l'évolution du phénomène. Nous avons fidèlement rapporté sur la courbe un chiffre très élevé d'hyperglycémie (4 gr. à 19 h. 37), qui reste pour nous sans explication valable. Quoi qu'il en soit, la glycémie a été ramenée à un niveau normal, et la stabilisation commençait de se réaliser.

Exp. IX. — (Chien P C.G. 13) (Fig. 11, courbe 13, page 76)

Chien de 18 kilogr., dépancraté le 13 décembre 1926. Glycémie 0,85 gr. avant morphine.

Le lendemain, très bon état général. Glycémie 3,90 gr.

A 18 h. 15, injection de six unités physiologiques d'insuline.

Le 15 décembre, expérience :

A 17 h. : Glycémie 3,50 gr.

A 17 h. 30, injection de chloralose (0,030 gr. par kg.) puis préparation des vaisseaux du cou.

A 19 h. 14, la glycémie s'est élevée à 3,88 gr.

A 19 h. 20 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 10,5 kilogr., de glycémie égale à 1 gr. — (poids du pancréas transplanté : 19 gr.)

Un caillot obturant l'orifice de la jugulaire, l'anastomose est refaite, et ce n'est qu'à 19 h. 29 que la circulation est satisfaisante. On avait pris soin d'empêcher une anémie prolongée ou une suppression veineuse intense de se produire.

A 19 h. 37, la glycémie s'élève à 4,20 gr., et ensuite, (voir la courbe 13, fig. 11, page 76), elle s'abaisse en une heure à 3,10 gr., pour se relever à 4 gr. à 19 h. 54. Cette remontée coïncide avec le réveil du chien, qui brusquement s'agite. La glycémie descend ensuite régulièrement jusqu'à 0,90 gr. à 1 h. 30 et reste à ce niveau jusqu'à la mort de l'animal qui survient à 2 h. 30.

Signalons que, dans cette expérience, la température du bain-marie s'est élevée accidentellement à 42° de 22 h. à 23 h.

Le pancréas est très hyperémié, sans qu'il y ait de surpression veineuse.

A l'autopsie : bon aspect des viscères abdominaux. La mort est attribuable à une infiltration du médiastin par l'eau du bain-marie, qui avait fusé le long des troncs veineux.

Résumé des résultats observés dans ce groupe d'expériences : comme dans les expériences du chapitre précédent, pendant que l'animal était porteur du pancréas transplanté :

1° *La glycémie a été ramenée à un niveau normal.*

2° *Elle s'y est maintenue ensuite.*

Nous allons maintenant indiquer les expériences que la mort est venue interrompre avant que pût se réaliser, sous l'influence de la greffe pancréatique, l'abaissement, jusqu'à la normale, de la glycémie diabétique. Du moins y verrons-nous, sans exception, se manifester le phénomène initial : l'abaissement de la glycémie. Quelques-unes de ces expériences nous donneront au surplus quelques indications intéressantes, que nous rassemblerons dans le chapitre V, sur la vitesse de chute de la glycémie en rapport avec le poids du pancréas transplanté.

Deux d'entre elles, que nous rapporterons en premier lieu, ont comporté des recherches relatives aux modifications de la glycosurie sous l'influence de la transplantation de petits fragments de pancréas. Ces modifications, nous ne ferons que les indiquer et les traduire en courbe.

Exp. X. — (Chien P.G. 18) (Fig. 7)

Chien de 26 kilogr. dépancraté en un temps le 20 décembre 1927 à 16 h. 50. Glycémie avant l'opération : 0,87 gr. p. 1.000.

21 décembre, l'état général du chien est très bon. A 14 h. 30, température 37°,2 glycémie 3 gr. A 17 h. 40, quatre unités physiologiques d'insuline.

22 décembre. A 9 h. 45, glycémie 3,2 gr., le chien boit de l'eau et un demi-litre de lait.

23 décembre, expérience.

Le chien ne pèse plus que 22,7 kilogr. A 9 h. 30, glycémie 3,02 gr., A 10 h., injection de chloralose (0.030 gr., par kg.) et préparation des vaisseaux du cou.

A 11 h. 27 : Transplantation d'un fragment de pancréas avec la portion adhérente du duodénum, prélevé sur un chien de 14,5 kilogr., de glycémie 0,95 gr., (poids du pancréas transplanté 3,58 gr. poids du pancréas total 36,60 gr.)

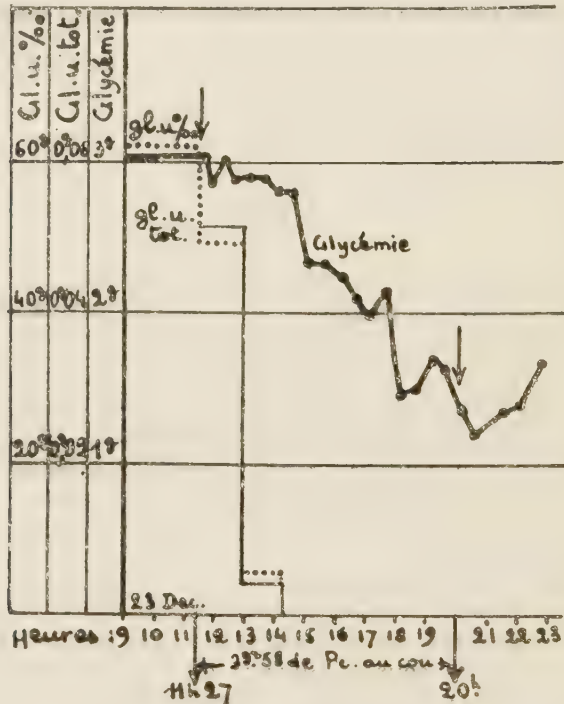


Fig. 7

Trait en ligne brisée : Glycémie — Trait plein en gradins : Concentration par litre, en grammes, du glucose urinaire — Trait pointillé en gradins : Glucose urinaire excrété par heure et par kilogr.

La glycémie qui était de 3,02 gr. sept minutes avant la transplantation, descend à 2,83 gr. vingt-huit minutes après, et reste stationnaire autour de ce dernier chiffre jusqu'à 14 h. 30. Elle baisse ensuite lentement et atteint le taux de 1,37 gr. à 19 h. 58.

A 20 h. le chien ayant une respiration superficielle, *suppression de la greffe pancréatique* dont la circulation s'est maintenue très satisfaisante.

20 h 35, la glycémie s'abaisse à 1,21 gr., puis se relève à 1,68 gr. à 22 h. 35, dix minutes avant la mort de l'animal.

Sur le graphique, sont représentées en outre la courbe de la concentration (exprimée en grammes et par litre) du glucose dans l'urine et celle de l'élimination du sucre urinaire par heure et par kilo.

Les quantités d'urine émises sont les suivantes : de 10 h. 15 à 11 h. 27 : 38 cmc ; de 11 h. 27 à 12 h. 54 : 27 cmc ; de 12 h. 54 à 14 h. 10 : 15 cmc ; de 14 h. 10 à 15 h. 40 : 10 cmc ; de 15 h. 40 à 17 h. 35 : 7,5 cmc ; de 17 h. 35 à 19 h. 58 : 0,9 cmc.

Comme on peut le voir, le facteur qui a le plus influencé la diminution de l'excrétion du sucre par les urines est le facteur concentration. A 14 h. bien que l'animal ait encore une glycémie de 2,80 gr., il était complètement aglycosurique.

Au cours de l'expérience, le chien a reçu deux injections de chloralose (0,045 gr., par kg.) à 12 h. 03 et 15 h. 48. La température du bain-marie est maintenue à 38°,5. A 17 h. elle est toutefois tombée à 35°, puis a été ramenée en trente minutes à 38°.

Autopsie : Léger point de suppuration dans le plan musculaire de la paroi. Viscères abdominaux en bon état, cœur et poumons normaux, vessie vide.

On peut remarquer que dans cette expérience, où la greffe n'était constituée que par un fragment de pancréas (pesant 3,58 gr.), la chute de la glycémie a été moins rapide, cela très nettement, qu'elle ne l'est avec un pancréas entier.

La même remarque s'applique à l'expérience suivante, où le fragment greffé pesait 4,60 gr.

En ce qui concerne le glucose urinaire, dosé dans ces deux expériences, nous nous contentons ici, avant de revenir plus tard sur ce point, de signaler qu'il a disparu, à la suite de la greffe, alors que la glycémie avait encore un taux assez élevé.

Exp. XI. — (Chien P.C.G, 21) (Fig. 8)

Chien de 25 kilogr. dépancraté en un temps le 27 décembre 1927 à 17 h. (glycémie avant l'opération : 0,86 gr.).

Le 28 décembre, assez bon état général ; température du chien : 39°.

Le 29 décembre expérience :

L'animal ne pèse plus que 21 kilogr. ; sa température est de 38°,2.

A 10 h., glycémie : 4,44 gr 10 h. 10, injection de chloralose (0,040 gr. par kg.) et préparation des vaisseaux du cou. A 11 h. 25, glycémie : 4,89 gr.

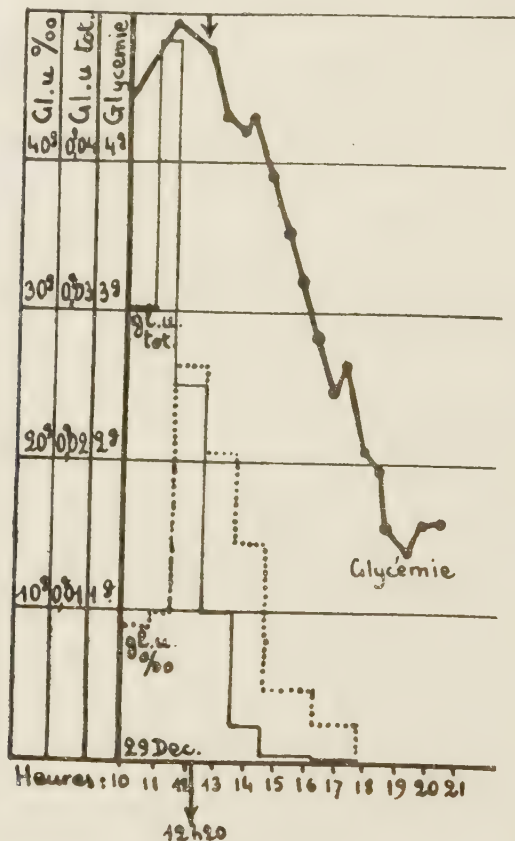


Fig. 8

Trait en ligne brisée : Glycémie — Trait plein en gradins : Concentration par litre en grammes, du glucose urinaire — Trait pointillé en gradins : Glucose urinaire excrété par heure et par kilogr.

12 h. 20 : Transplantation d'un fragment de pancréas (4,6 gr.) prélevé sur un chien de 13,500 kilogr., de glycémie 0,98 gr. et dont le pancréas pesait au total 25 grammes.

Ainsi qu'on peut le voir sur la courbe, la glycémie subit une chute lente, mais très régulière et atteint le chiffre de 1,40 gr.

à 19 h. 39 (c'est-à-dire 7 h. 19 après la transplantation du fragment de pancréas) puis remonte légèrement avant la mort du chien, qui survient à 21 h. Ce relèvement de la glycémie, observé en fin d'expérience, ne doit être admis qu'avec réserve ; nous avons en effet remarqué, après chauffage à 100° pendant 7 minutes, que les deux derniers tubes de la série, qui correspondaient précisément à ce relèvement terminal de la glycémie, présentaient une coloration jaune-verte anormale. Peut-être y a-t-il eu dans le sang formation de substances réductrices anormales. En tout cas, nous n'avons jamais trouvé semblable coloration des tubes après chauffage dans aucune de nos autres expériences. (*)

Sur le graphique, sont représentées outre la courbe de la glycémie celle de la concentration (exprimée en grammes et par litre) du glucose dans l'urine, et celle de l'élimination du sucre urinaire par heure et par kg. Les quantités d'urine émises sont les suivantes :

De 10 h. à 10 h. 45 : 96 cmc ; de 10 h. 45 à 11 h. 30 : 92 cmc ; de 11 h. 30 à 12 h. 30 : 24 cmc ; de 12 h. 30 à 13 h. 34 : 12 cmc ; de 13 h. 34 à 14 h. 36 : 4,5 cmc ; de 14 h. 36 à 16 h. 15 : 4,3 cmc ; de 16 h. 15 à 17 h. 45 : 2,5 cmc.

Comme on peut le voir, entre l'anesthésie et la transplantation du pancréas, il y a une forte élimination de sucre par les urines, résultant d'une augmentation tout à la fois de la diurèse et de la concentration du glucose dans les urines, en même temps que s'élève légèrement l'hyperglycémie. Après transplantation, par suite de la diminution de ces deux facteurs qui la conditionnent, l'élimination du sucre par l'urine s'abaisse considérablement et l'animal devient aglycosurique 5 h. 30 après cette transplantation, alors que la glycémie est de 2,20 gr.

La torpeur de l'animal est maintenue par une seule injection de chloralose (0,020 gr. par kg.) à 14 h. 45. La température du chien reste stationnaire à 38°4, celle du bain-marie à 38°.

Autopsie : légères adhérences péritonéales près de la ligne d'incision, par suite d'un point de suppuration au niveau d'une ligature du plan musculaire. Très bon aspect des viscères.

Voici maintenant deux expériences où le poids du pancréas transplanté fut supérieur à celui que devait posséder l'animal avant sa dépancréation.

Exp. XII. — (Chien P.C.G. 12) 15 décembre 1927.

Chien de 21 kilogr., dépancraté 42 heures auparavant, de glycémie 4,40 gr. p. 1.000 avant l'anesthésie au chloralose (0,060 gr. par kg).

(*) En particulier dans les expériences XII et XVI où une légère remontée de la glycémie s'observa dans les dernières prises qui précédèrent la mort, bien que l'animal ait encore son pancréas greffé au cou.

A 11 h. 27 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum (poids du pancréas seul : 41 gr.) prélevé sur un chien de 25 kilogr., ayant une glycémie de 0,95 gr.

La courbe 12 (fig. 11, I, page 76), montre avec quelle rapidité la glycémie s'abaisse. Elle est de 4,40 gr. sept minutes avant la transplantation, de 3,60 gr. dix-sept minutes après, et de 2,08 gr. deux heures trois minutes après (à 13 h.). A 13 h. 30, elle subit une très légère remontée, mais s'abaisse ensuite de nouveau, et atteint la valeur de 1,05 gr. à 15 h. Une légère remontée terminale de la glycémie (1,48 gr.) à 15 h. 30 a été omise sur la courbe.

La respiration a été très superficielle pendant toute la durée de l'expérience. A 15 h. 30 : mort du chien.

La température de l'animal a été maintenue vers 38°, celle du bain-marie est descendue de 38°5 à 37° à 13 h., puis est remontée à 38°5 à 13 h. 30.

Autopsie : Très bon aspect des viscères abdominaux, du cœur et du poumon.

Exp. XIII. — (Chien P.C.G. 22) 30 décembre 1927.

Chien de 11,5 kilogr., dépancréaté 66 heures auparavant. (Extirpation de 26 gr. de pancréas). Bon état général.

Glycémie 3,01 gr. à 9 h. 55. Après deux injections de chloralose (l'une de 0,060 gr. par kg. à 10 h., l'autre de 0,043 gr. par kg. à 12 h. 20), elle tombe à 2,64 gr. à 13 h. 05.

Deux transplantations successives ont été réalisées :

A 13 h. 17 : *Transplantation* sur les vaisseaux gauches du cou d'un ensemble pancréas-duodénum, prélevé sur un chien de 20,5 kilogr., de glycémie 1,07 gr., (poids du pancréas transplanté 36,2 gr.). La circulation à travers ce pancréas devient défectueuse peu après la transplantation. A 16 h. 35, on sera obligé de la supprimer.

13 h. 27 : *Transplantation* sur les vaisseaux droits du cou d'un deuxième ensemble pancréas-duodénum, prélevé sur un chien de 22 kilogr., de glycémie 1,09 gr. (poids de ce 2^e pancréas, 38 gr.). La circulation dans ce deuxième pancréas transplanté a été très satisfaisante.

La courbe 22 (fig. 11, I, page 76) indique qu'après ces deux transplantations, la glycémie subit une chute régulière, elle s'abaisse à 1,25 gr. en 2 heures (à 15 h. 27) elle présente ensuite un plateau de 15 h. 27 à 16 h. 40, et descend à 1 gr. à 17 h. 30, c'est-à-dire 4 heures 15 minutes après la première transplantation.

L'animal, qui, jusqu'à 16 heures, semblait en assez bon état physiologique, se met à respirer superficiellement et meurt à 17 h. 35.

La température du chien et du bain-marie ont été maintenues à 38°5.

Autopsie : Très bon aspect des viscères abdominaux. On ne trouve pas de cause apparente de la mort.

Notons que, dans l'expérience précédente, il a été transplanté près de trois fois plus de tissu pancréatique que l'animal n'en possédait avant dépancréatation, et que néanmoins la glycémie, après un abaissement rapide, est restée anormalement stationnaire à 1,25 gr. pendant deux heures. Il convient toutefois de remarquer qu'avant sa chute le taux du sucre sanguin, à la suite de l'injection de chloralose, avait déjà baissé assez fortement, et surtout que la circulation dans la greffe n'a pas donné toute satisfaction.

Nous résumerons plus rapidement les quatre dernières expériences, dans lesquelles le niveau finalement atteint par la glycémie resta sensiblement au-dessus de la normale. Les glycémies des expériences XVI et XVII sont les deux seules dont les courbes n'ont pas été marquées dans la figure 11, figure de récapitulation.

Exp. XIV. — (Chien P.C.G. 6) 4^{er} décembre 1927.

Chien de 18 kilogr., dépancraté 21 heures auparavant, de glycémie 4,8 gr., avant l'injection de chloralose (0,060 gr. par kg.).

A 10 h. 05, *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 22 kilogr.

La glycémie (voir courbe 6, fig. 11, I, page 76), s'abaisse très rapidement de 1,60 gr. en une heure, puis présente un léger plateau, et à partir de 11 h. 30 descend très régulièrement pour atteindre 1,74 gr. à 14 h.

Peu après la transplantation, le chien présentait une polypnée intense qui persista jusqu'à la mort, survenue à 14 h. 05.

A l'autopsie, très bon aspect de l'abdomen.

Exp. XV. — (Chien P.C.G. 24) 7 janvier 1928.

Chien de 16 kilogr., dépancraté 41 heures auparavant. Glycémie : 3,50 gr. à 9 h. 35 avant l'injection de chloralose (0,090 gr. par kg.) et 3,96 gr. à 11 h. 55, après la préparation des vaisseaux du cou.

A 12 h., *Transplantation* d'un fragment de la tête du pancréas (4,80 gr.), prélevé sur un chien de 6 kilogr., de glycémie 0,96 gr. et dont le pancréas total pèse 18,50 gr. (Pour augmenter le débit dans les veines anastomosées, on transplante, en même temps que le pancréas, la partie du duodénum qui lui est adhérente et un fragment d'estomac).

La glycémie (voir courbe 24, fig. 11, III, page 76) s'abaisse de 0,46 gr. en vingt-deux minutes, au bout desquelles, à 12 h. 22, elle reste stationnaire de 12 h. 22 à 13 h. 20, puis descend brusquement à 2,60 gr., chiffre noté à 13 h. 55. Elle est de 2 gr. à 15 h. 05.

Le chien, qui, depuis l'anesthésie au chloralose, avait une respiration superficielle, meurt à 15 h. 15.

Autopsie : deux points de suppuration sous-cutanée. Muqueuse duodénale légèrement rouge.

Exp. XVI. — (Chien P.C.G. 4) 24 novembre 1927.

Chien de 17 kilogr., dépancréaté 24 heures auparavant, de glycémie 2,73 gr. avant l'injection de chloralose à 10 h. 50 (0,060 gr. par kg.). La glycémie s'élève à 3,04 gr. à 11 h. 25 et redescend à 2,80 gr. à 11 h. 55.

A 12 h. 02 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 21 kilogr.

La glycémie s'abaisse régulièrement jusqu'à 12 h. 45 ; elle est alors de 2,10 gr. ; une demi-heure après, au moment de la mort, elle s'est relevée à 2,33 gr.

La respiration était extrêmement superficielle et rapide depuis que le sang circulait dans le pancréas.

A l'autopsie, on constate une légère hémorragie péritonéale.

Exp. XVII. — (Chien P.C.G. 8) 8 décembre 1927.

Chien de 18 kilogr., dépancréaté 42 heures auparavant, de glycémie 3,76 gr., avant l'injection de chloralose (0,060 gr. par kg.).

Comme nous achevions, sur le chien fournissant la greffe, de préparer le pancréas à transplanter, le chien dépancréaté vomit et sa trachée se trouve obstruée. A 10 h. 20 : respiration artificielle.

A 10 h. 25 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 15 kilogr.

La glycémie s'abaisse rapidement et régulièrement. A 12 h., elle est de 2,70 gr.

A 12 h. 10, mort de l'animal.

En résumé, dans ce dernier groupe des expériences portant sur la transplantation d'un pancréas au cou de chiens dépancréatés, nous voyons que la greffe a eu pour effet, ainsi que dans les expériences précédentes, d'abaisser de la façon la plus nette l'hyperglycémie diabétique. C'est donc là un phénomène qui s'avère constant; il n'a pas comporté d'exceptions.

CHAPITRE IV

Recherches de contrôle et discussions relatives à la possibilité d'intervention de facteurs non spécifiques dans la production des phénomènes observés dans les précédentes expériences

Les faits que nous avons observés chez les chiens diabétiques et relatés dans les chapitres précédents ont été tellement nets, tellement constants, si évidemment liés les uns à l'implantation et au maintien de la greffe, les autres à son ablation, qu'ils ne sauraient se concevoir autrement que corrélatifs à ces interventions.

Il nous a semblé cependant n'être pas inutile d'examiner la part d'influence qu'avaient pu avoir, à l'égard de la glycémie, d'autres facteurs tenant aux conditions expérimentales qui s'étaient trouvées réalisées.

Dans ce but, nous avons pratiqué des expériences de contrôle qui ont porté sur des chiens dépancréatés ayant en dérivation sur leur circulation carotido-jugulaire un duodénum, étant donné que, dans presque toutes nos recherches, le pancréas greffé était accompagné d'un court segment de cet organe.

Après avoir rapporté ces expériences, nous discuterons le degré d'influence qui a pu revenir à l'état général des animaux sur lesquels ont été effectuées les recherches précédemment exposées.

1. — EXPÉRIENCES DE CONTROLE RELATIVES A L'ACTION D'UNE GREFFE DE DUODÉNUM CHEZ DES CHIENS DIABÉTIQUES

Pour être tout à fait assuré que les effets obtenus sur l'hyperglycémie des chiens diabétiques, par la transplantation d'un pancréas au cou, devaient être attribuées à une action spécifique de cette glande, il était utile de transplan-

ter un autre organe dans les mêmes conditions et d'observer quel serait le résultat. Nous avons choisi l'intestin comme organe témoin, pour les raisons que voici :

A cause de la difficulté que l'on éprouve à séparer le pancréas du duodénum, dans presque toutes nos expériences nous avons, comme nous l'avons dit, transplanté l'ensemble formé par le pancréas et par la partie du duodénum qui lui est attenante.

Bien que nous eussions vu que le pancréas seul était capable de ramener la glycémie à un taux normal, il n'était pas inutile de rechercher l'influence propre de l'intestin, en de semblables conditions expérimentales, sur les hyperglycémies diabétiques.

Nous avons effectué à cet effet deux expériences. Dans celle que nous rapporterons la première, nous avons successivement, dans un but de comparaison, greffé sur le trajet carotido-jugulaire, chez le même animal, d'abord un duodénum seul, ensuite un pancréas seul. Le premier de ces organes a provoqué de l'hyperglycémie.

Exp. XVIII. — (Chien P.C.G. 49) (Fig. 9)

Chien de 16 kilogr., de glycémie 0,92 gr., dépancréaté en un temps le 24 décembre 1927 à 12 h. 20.

Le lendemain, le chien va bien et reçoit à 11 h. 30 quatre unités physiologiques d'insuline.

26 décembre, expérience.

L'animal pèse 15.500 kilogr. Sa température est de 39°. A 10 h. 05, glycémie 4,24 gr. A 10 h. 10, injection de chloralose (0,04 gr. par kg.) et, trente minutes après, nouvelle dose : (0,020 gr. par kg.). La glycémie à 10 h. 35 est de 3,95 gr. Après la préparation des vaisseaux du cou, à 11 h. 20, elle est de 3,74 gr. ; elle est ensuite de 3,62 gr. à 12 h. 40.

A 12 h. 45, *Transplantation* d'un duodéno-jéjunum de 44 cm. de longueur, prélevé sur une chienne de 12,5 kilogr., de glycémie 1,12 gr.

La courbe indique les oscillations présentées par la glycémie. On voit que celle-ci dans l'ensemble, s'élève très fortement.

A 20 h. 40, suppression de l'intestin ;

La glycémie continue de s'élever encore ; elle est de 6,80 gr. à minuit, après la préparation des vaisseaux droits du cou du chien.

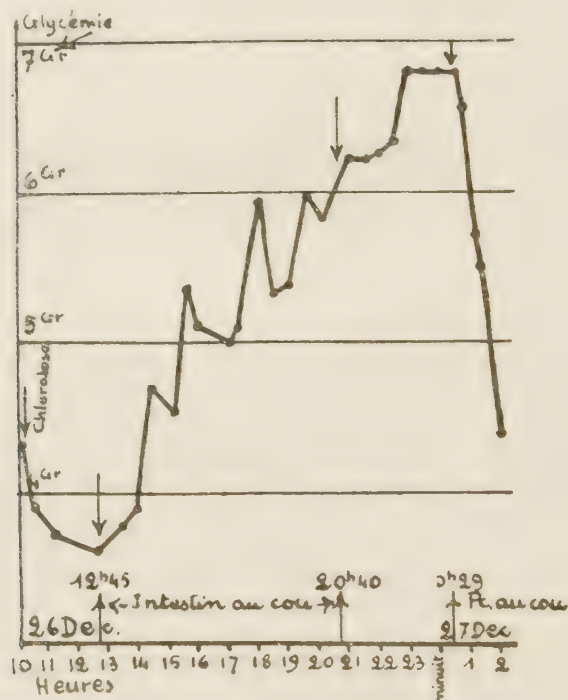


Fig. 9

A 0 h. 29, Transplantation d'un pancréas de 33,30 gr., prélevé sur un chien de 13 kilogr., en digestion, de glycémie 0,88 gr.

La glycémie subit alors une descente rapide. Elle est de 4,40 gr. à 1 h. 45 (c'est-à-dire une heure seize minutes après la transplantation). A ce moment, l'animal meurt.

L'anesthésie a été entretenue par trois injections de chloralose (0,020 gr. par kg.) à 13 h. 05, 15 h. 35, 17 h. 30.

A l'autopsie : Petite suffusion sanguine le long de l'arcade duodénale. Bon aspect des viscères. Cœur et poumons normaux.

Le contraste entre l'action de la greffe duodénale et celle de la greffe pancréatique sur la glycémie s'est dénouée de façon particulièrement évidente dans cette expérience,

où l'on voit la transplantation d'un pancréas, effectuée alors que l'hyperglycémie était encore en progression malgré la suppression du duodénum transplanté précédemment, déterminer aussitôt une chute du sucre sanguin. Celle-ci est trop franche pour ne pas être considérée comme bien significative, quoiqu'elle n'ait précédé la mort que de 1 heure 1/4.

Voici maintenant une expérience que nous avons réalisée dans l'intention de chercher non seulement si l'hyperglycémie observée dans la précédente se retrouverait, mais encore si ce phénomène n'aurait pas été lié à une diminution de l'élimination du glucose par le rein. Comme on va le voir, tel est bien effectivement le cas.

Exp. XIX. — (Fig. 10)

Chien de 21 kilogr., de glycémie 0,96 gr., dépancréaté en un temps le 31 décembre 1927, à 10 h.

1^{er} janvier 1928 : 19 h., injection de quatre unités physiologiques d'insuline.

2 janvier 1928 : chien en bon état. Pas d'insuline.

3 janvier, *expérience*.

Bon état général, malgré une grosse baisse du poids de l'animal (17,5 kilogr.). A 10 h. 55 : glycémie 3,94 gr. A 11 h. 22 : injection de chloralose (0,05 gr. par kg.). Après la dénudation des vaisseaux du cou, la glycémie, à 11 h. 45, s'élève à 4,08 gr., mais redescend à 3,76 gr. à 12 h. 07.

12 h. 17 : *Transplantation* d'une anse intestinale de 70 cm. de longueur, prélevée, à partir du Wirsung, sur un chien de 11 kilogr.

La courbe (figure 10) indique la chute légère que subit alors la glycémie, (elle est de 3,60 gr. à 13 h. 05) ; puis sa montée progressive, jusqu'à 4,70 gr. à 21 h., heure à laquelle on supprime l'anse, dont l'état circulatoire est encore parfait.

Après cette suppression, la glycémie s'élève encore ; elle est de 5 gr. à 22 h. 15. Le chien est alors détaché et laissé dans la laboratoire. Le lendemain, à 9 h. 05, la glycémie est de 5,56 gr.

L'animal sert alors pour une autre expérience.

La fig. 10 représente en outre la courbe de la concentration en grammes et par litre du glucose des urines et celle du glucose urinaire excrété par heure et par kilogramme.

Les quantités d'urine émises sont les suivantes (la vessie a été vidée à 11 h. 21) : 47 cmc de 11 h. 21 à 12 h. 24 ; 60 cmc de 12 h. 24 à 15 h. 40 ; 20 cmc, de 15 h. 40 à 16 h. 40 ; 18 cmc, de

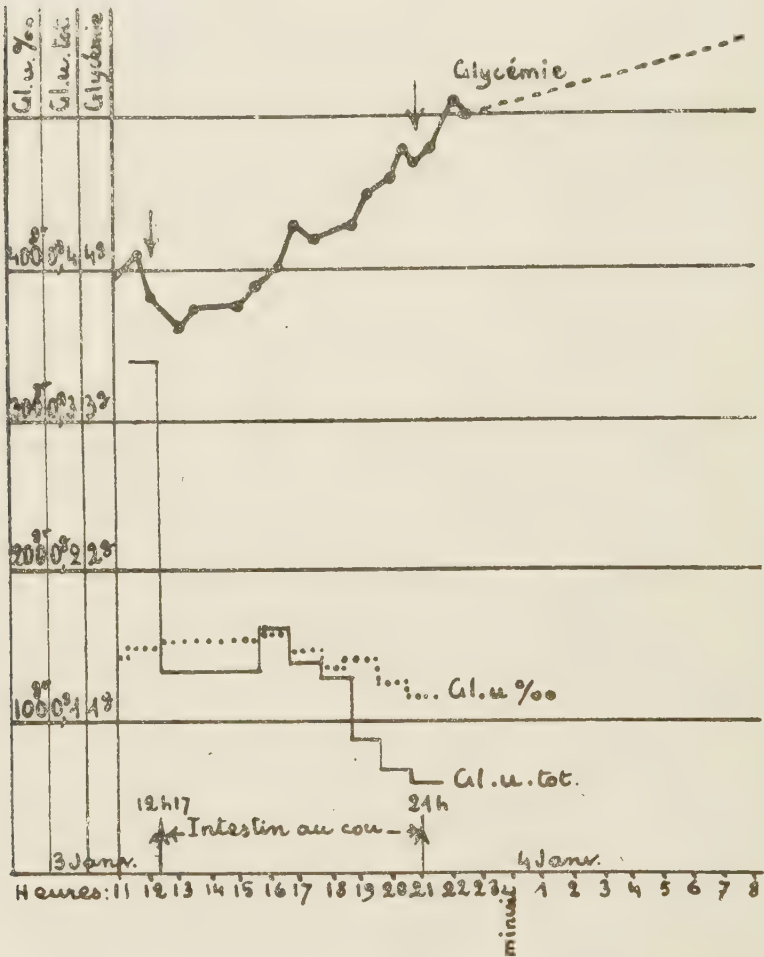


Fig. 10

Trait en ligne brisée : Glycémie — Trait plein en gradins : Concentration par litre, en grammes, du glucose urinaire — Trait pointillé en gradins : Glucose urinaire excrété par heure et par kilogr.

16 h. 40 à 17 h. 40 ; 19 cmc, de 17 h. 40 à 18 h. 40 ; 12 cmc, de 18 h. 40 à 19 h. 40 ; 10 cmc, de 19 h. 40 à 20 h. 40 ; 9,5 cmc, de 20 h. 40 à 21 h. 40.

Comme on le voit sur la courbe, l'animal est resté très fortement glycosurique, mais cependant il y a eu une diminution d'excrétion de sucre par heure et par kg., tandis que la glycémie a continué de s'élever. Cet abaissement a été surtout conditionné par la diminution de la diurèse, mais aussi un peu par une très légère diminution de concentration du sucre dans l'urine.

Les températures du chien et du bain-marie ont été maintenues à 38°-39°. L'anesthésie a été entretenue par une injection de chloralose (0,040 gr. par kg., à 13 h. 40).

Les deux expériences que nous venons de relater concourent à montrer d'une façon bien claire que *la chute de l'hyperglycémie, invariablement obtenue après transplantation au cou de l'ensemble formé du pancréas et d'une petite partie du duodénum, ne saurait être imputée qu'au pancréas, puisqu'avec le duodénum seul nous observons au contraire une exagération de l'hyperglycémie préexistante (*)*.

II. — LA FRAGILITÉ PHYSIOLOGIQUE DE NOS ANIMAUX DÉPANCRÉATÉS ET LEUR MORT SOUVENT SURVENUE AU COURS DE L'EXPÉRIENCE

Nous avons observé chez nos animaux diabétiques, au cours de nos expériences, des phénomènes par lesquels se manifestait un état physiologique défectueux, que traduisaient des modifications respiratoires (tachypnée, respiration superficielle), des troubles circulatoires se dénonçant à la palpation des artères par une diminution de leur tension, et enfin la précocité souvent assez grande de la mort qui est parfois survenue avant même que la chute de la glycémie, consécutive à l'implantation de la greffe, ne fût parvenue à son terme.

Dans quatre cas seulement, sont intervenues d'une façon tangible des causes capables, soit de déterminer la mort, soit de la hâter.

(*) Quant au mécanisme de ce dernier phénomène, nous n'avons pas à l'envisager dans ce travail. Il ne sera pas sans intérêt, pensons-nous, d'en faire une étude spéciale, accompagnée de recherches comparatives avec des organes divers. Notons seulement que, dans l'une des expériences rapportées ci-dessus, l'augmentation du sucre dans le sang est déterminée, au moins en partie, par une diminution de l'excrétion de cette substance au niveau du rein, comme l'attestent les courbes que nous avons tracées. Il convient peut-être, ajoutons-le, de faire une certaine part à l'augmentation de la concentration des humeurs, due à l'abondante sécrétion dont était le siège l'anse duodénale transplantée.

C'est ainsi qu'à l'autopsie, nous avons constaté, dans l'expérience VI, un long coagulum dans la jugulaire et au-dessous, des caillots nombreux dans le cœur, des embolies dans le poumon; dans l'expérience IX, un œdème du médiastin, causé par une infiltration du liquide où baignait la greffe pancréatique; dans l'expérience XI, un épanchement sanguin péritonéal chez un chien dépancraté la veille. Dans l'expérience XVII, enfin, il se produisit, par suite de vomissements, une oblitération de la trachée, qui nécessita la respiration artificielle.

Par contre dans huit autres expériences, où l'autopsie ne révéla aucun désordre anatomique, l'animal a succombé, soit pendant la phase de descente de la glycémie, soit pendant sa phase de stabilisation. A quoi peut-on attribuer la précocité de cet accident? Le chloralose, surtout quand il fallait en répéter l'administration pour entretenir l'anesthésie, pouvait être incriminable pour une part. Pouvait l'être aussi la contention, particulièrement rigide, dans une position inusitée, le cou fortement tendu. Peut-être, au surplus, le pancréas transplanté, bien que provenant d'un animal congénère, n'était-il pas sans produire, par l'intermédiaire du sang qui l'irriguait, quelque effet nocif comparable, au degré près, à ceux que l'on observe assez fréquemment à la suite d'une transfusion. Nous devons dire cependant, que dans de nombreuses expériences encore inédites effectuées avec MM. Delezenne et Hallion, et qui ont comporté des inscriptions de la pression artérielle, nous n'avons pas vu celle-ci s'abaisser dans les moments qui suivaient l'implantation anastomotique d'un pancréas en superfétation.

Plus que l'ensemble des facteurs précédents, il convient, supposons-nous, d'accuser la dépancréatation préalable, surtout parce que celle-ci était de fraîche date. Faite en un temps, sous l'anesthésie par la morphine et le chloroforme, elle avait laissé l'animal, resté à sa suite sensiblement à jeûn, dans un état de fragilité physiologique, dont il était sans doute, malgré de bonnes apparences, très imparfaitement remis. Il est à remarquer que les deux chiens pour lesquels cette opération ne remontait qu'à la veille ont succombé d'une façon particulièrement prématurée (Exp. XIV et XVI).

Mais la question principale, de beaucoup, qu'il importe de se poser, est de savoir si des conditions physiologiques particulièrement anormales ont diminué la valeur démonstrative des faits que nous avons précédemment relatés.

Peut-être n'est-il pas sans intérêt, à ce sujet, de signaler certaines expériences de contrôle pour lesquelles nous avons utilisé ceux de nos chiens dépancréatés qui se trouvèrent présenter non seulement un état physiologique manifestement défectueux, mais des complications morbides caractérisées (jetage nasal, bronchopneumonie, désunion de la plaie opératoire). A part la greffe d'un pancréas, ces animaux, au nombre de cinq, furent soumis aux mêmes conditions expérimentales que les autres. Notre but était de déterminer l'influence que ces conditions pourraient avoir par elles-mêmes sur la glycémie, notamment dans les dernières heures qui précédaient la mort.

Trois des animaux sont morts dans le cours de l'expérience respectivement au bout de quatre, cinq et huit heures environ; des deux restants l'un a été sacrifié au bout de neuf heures et l'autre, détaché au bout de six heures, est mort une heure et demie après.

Voici, dans les grandes lignes, quelle a été dans ces expériences, à partir du moment de l'administration de chloralose, l'évolution de la glycémie, dont le point de départ était environ à 4 grammes dans trois cas, à 5 grammes dans les deux autres.

Pendant les trois premières heures, environ, qui ont suivi l'injection de chloralose, la glycémie est insensiblement montée dans un cas (ascension de 0,30 gr.), restée stationnaire dans deux cas, s'est abaissée de quelques centigrammes dans un quatrième, et de 0,50 gr. dans le cinquième. Mais ultérieurement l'hyperglycémie manifesta, sauf dans un cas où elle était restée stationnaire, une tendance très nette à s'élever à nouveau (0,30 gr. en moyenne par heure) (*).

(*) Il est possible — et des déterminations que nous avons faites du glucose urinaire nous le donnent à penser, — que cet accroissement de l'hyperglycémie ait été lié à un blocage rénal, peut-être exagéré par les complications morbides que les animaux présentaient. Quoi qu'il en soit, il est à rapprocher des ascensions ultimes de la glycémie que nous notons plus bas comme observées dans trois de nos expériences sur les greffes.

A supposer que l'une ou l'autre de ces tendances soit intervenue au moment où a été implantée, dans nos expériences, la greffe pancréatique (c'était en général vers la deuxième heure), elle n'a pu, étant donné son ordre de grandeur, influencer dans une mesure sensible sur la chute de glycémie obtenue.

Quant à la tendance de l'hyperglycémie à s'élever ensuite, elle aurait coïncidé en général avec la continuation de cette chute et, en tout cas, avec la stabilisation au niveau physiologique. Dès lors, si l'on supposait que cette tendance, manifestée par des animaux dont l'état physiologiques était des plus précaires, a pu exister chez ceux, bien plus valides, sur lesquels a été transplanté un pancréas, la réalisation et le maintien du taux glycémique normal n'en serait que plus significatifs.

N'eût-il pas été logique, en principe, de poursuivre d'autres recherches de contrôle sur des animaux en meilleur état, tels que ceux-là mêmes dont nous nous étions servi pour nos expériences de greffes ? En fait, c'eût été bien superflu, étant donné que, dans tout le cours de celles-ci, les réactions sur lesquelles portaient nos investigations étaient toujours strictement en rapport avec les interventions dont nous avons pour but d'enregistrer les résultats.

En effet, *dans des périodes où la mort n'était pas très éloignée comme dans celles où elle était encore lointaine, les modifications que nous avons relevées dans la glycémie ont été de même sens et de même ordre de grandeur; enfin, elles ont été, toutes choses égales d'ailleurs, de même vitesse.*

Seules pourraient être plus ou moins suspectes les modifications observées quand la mort est déjà imminente : trois fois nous avons constaté à ce moment une remontée légère de la courbe glycémique, alors que la greffe pancréatique n'avait pas été supprimée (Exp. XI, XII et XVI).

Ajoutons à ce propos que, dans une des cinq expériences témoins auxquelles nous avons fait allusion plus haut, une brusque poussée de l'hyperglycémie s'est produite dans la demi-heure précédant la mort, survenue à la huitième heure.

Après l'examen des divers facteurs qui sont intervenus de façon contingente dans nos expériences sur les chiens diabétiques, nous sommes strictement en droit d'affirmer que *c'est le pancréas qui, seul, a été essentiellement, spécifiquement, en cause dans la détermination des faits que nous avons énoncés en manière de conclusion dans les précédents chapitres, sans nous prononcer alors sur leur interprétation. C'est bien à une émission d'insuline par cette glande que sont dus les effets de la greffe après son implantation et tant qu'elle reste en place; c'est bien à la cessation de cette émission qu'est dû, après suppression de la greffe, le retour de l'hyperglycémie*

CHAPITRE V

L'allure des variations glycémiques observées et l'influence qu'a notamment exercée sur elle le poids de tissu pancréatique greffé

Nous avons vu que toujours, sans aucune exception, quel que fût l'âge du diabète, l'implantation de la greffe pancréatique — celle-ci fût-elle d'un poids très réduit, environ un quinzième du poids de la glande extirpée au chien diabétique — a causé une chute de l'hyperglycémie diabétique; que cette chute, quand la vie de l'animal s'est prolongée suffisamment, a toujours abouti à une fixation soutenue de la glycémie à un taux normal; et qu'enfin l'ablation de la greffe a toujours été suivie, quand cette contre-épreuve a pu être faite, d'un retour de l'hyperglycémie.

Or, de ces variations qu'a subies la glycémie, nous n'avons guère fait qu'indiquer le sens et l'ordre de grandeur; il s'agit maintenant de préciser l'allure qu'elles revêtent aux moments successifs, et qui se traduit par la forme même de la courbe qui les retrace.

Il convient notamment d'observer — c'est d'ailleurs à ce sujet que nous sommes le mieux documentés — l'allure de la chute que l'implantation de la greffe détermine, et les relations que sa rapidité relative présente avec diverses données, tout particulièrement avec le rapport du poids de tissu pancréatique transplanté au poids de ce tissu que l'animal possédait normalement, rapport que l'on peut déduire avec une approximation suffisante, quand il s'agit d'un pancréas greffé en entier, des poids respectifs de l'animal qui le fournit et de celui chez lequel on le transplante.

Des remarques préalables nous paraissent utiles à faire avant que nous passions à la recherche des règles auxquelles obéissent les courbes. En les rapprochant les unes des autres : celles qui ont trait séparément à nos expériences les

plus complètes et celles qui, juxtaposées dans la figure 11, représentent des phases de chutes et des amorces de stabilisation, on constate qu'elles sont très similaires dans leur ensemble, et qu'elles le sont surtout de la façon la plus nette, — c'est un point particulièrement important — au niveau et au voisinage immédiat de leur partie horizontale, correspondant à la phase de stabilisation.

Quant aux tracés de la phase de chute, ils ne sont pas sans présenter de légers écarts, mais il est facile d'en dégager la pente moyenne aux différentes hauteurs.

Ces observations faites, examinons de près l'évolution qu'a suivie la glycémie, dans ses grandes lignes, aux trois périodes que nous avons à considérer.

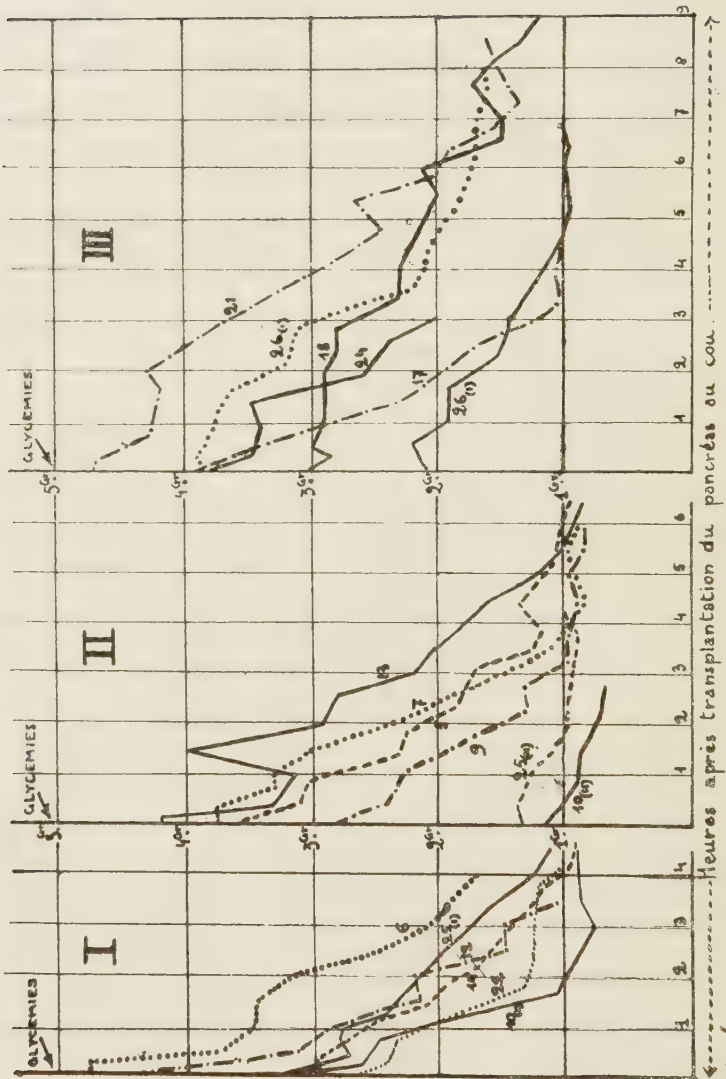
I. — LA COURBE DE CHUTE DE L'HYPERGLYCÉMIE ET SON RAPPORT NOTAMMENT AVEC LE POIDS DE TISSU PANCRÉATIQUE GREFFÉ

Dès que nous eûmes constaté, après nos premières expériences, que le pancréas prélevé en totalité (à l'exception seulement de la moitié du processus unciforme) était capable d'abaisser et de régulariser à un niveau physiologique la glycémie des chiens diabétiques, nous avons recherché ce qu'on observerait en greffant non plus un pancréas entier, mais des fractions plus ou moins réduites de la glande. Inversement nous avons, dans d'autres expériences, greffé une quantité de tissu pancréatique supérieure, et parfois de beaucoup, à celle que possédait primitivement l'animal.

Dans le but de faciliter la comparaison des résultats obtenus suivant les quantités de tissu pancréatique, nous avons rassemblé, dans la figure 11, les courbes figurant l'évolution de la glycémie dans toutes nos expériences portant sur des chiens diabétiques (sauf les expériences XVI et XVII) et nous les avons réparties en trois secteurs juxtaposés.

Dans le secteur I sont réunies les variations de glycémie des chiens auxquels a été greffé un pancréas prélevé sur un congénère de poids supérieur au leur.

Le secteur II se rapporte aux cas dans lesquels c'est, au contraire, le poids de l'animal auquel on a emprunté le pancréas qui est supérieur à celui du chien soumis à l'expérience.



Numéros des courbes	Numéros des expériences.	Chien diabétique			Chien qui fournit le pancréas			Durées de		Résultats sur la glycémie		OBSERVATIONS	
		Glyc. avant dépancréat.	Glyc. avant greffe	Poids avant dépancréat kg.	Poids de l'animal kg.	Glycémie gr.	Poids du pancr. tot.	Poids du pancr. greffé	l'implan- tation	chute de l'hyperglyc.	l'index de glycémie		l'eau atténué
N —		gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.			gr.	gr.	
6.	XIV	—	4,80	48,5	22,0	—	—	—	4 h. 0	—	—	1,74	Remontée de glycémie avant suppression du pancréas. Troubles circulat. pendant anastomose.
12.	XII	0,90	4,40	24,0	23,0	0,95	—	—	4 h. 3	—	—	1,05	
25 (1 ^{re} greffe)	V	0,97	3,20	44,0	24,0	0,90	43,0	37,5	6 h. 4	5 h.	—	1,40	
40. (4 ^{re} greffe)	IV	0,80	3,45	43,75	23,5	0,83	—	53,0	5 h. 20	2 h.	0,88	—	
44.	VII	0,90	2,94	18,0	23,0	1,46	—	43,0	10 h. 45	4 h.	0,90	—	Inject. Locke hyperglycosé intrapancréat
22.	XIII	0,87	2,64	44,5	20,5 (22,0)	1,07 (1,09)	—	36,2 (36,0)	3 h. 48 4 h. 08	— —	—	1,00	Troubles circulat. pendant l'anastomose.
43.	IX	0,85	4,40	48,0	40,5	1,0	—	49,0	7 h.	6 h.	0,90	—	Troubles circulat. pendant anastomose.
7.	VI	—	3,76	49,0	44,0	—	—	—	8 h. 40	4 h.	0,87	—	Anémie de 4 ^e 30 ^e .
5.	I	—	3,62	47,0	45,5	—	—	—	14 h. 34	5 h. 30	1,00	—	
9.	II	4,08	2,84	46,0	43,0	0,91	—	—	7 h. 33	3 h.	0,85	—	
25 (2 ^e greffe)	V	0,97	4,34	44,0	25,0	0,93	50,40	29,30	7 h. 24	2 h.	0,95	—	Inject. Locke hyperglycosé intrapancréat
40 (2 ^e greffe)	IV	0,80	4,46	43,75	9,0	1,12 (endigest.)	—	49,50	2 h. 47	—	—	0,72	
21.	XI	0,86	4,89	25,0	43,5	0,98	25,0	4,6	8 h. 40	7 h. 19	—	1,40	Remontée de glycémie avant suppression du pancréas.
47.	VIII	0,91	3,90	24,0	45,8	1,44	38,4	9,8	5 h.	3 h. 30	1,05	—	
26. (1 ^{re} greffe)	III	0,80	3,82	47,0	47,0	0,88	35,0	4,3	8 h. 25	8 h.	—	1,55	Troubles circulat. 5 h. après implantat.
24.	XV	1,25	3,96	46,0	6,0	0,96	48,5	4,8	3 h. 45	—	—	2,00	
48.	X	0,87	3,02	26,0	44,5	0,95	36,6	3,58	8 h. 33	—	—	1,37	
26. (2 ^e greffe)	III	0,80	4,91	47,0	49,0	0,87	—	4,8	8 h. 07	5 h.	1,00	—	Anémie de 15 minutes.

Enfin le secteur III concerne les chiens auxquels il n'a été greffé que des fragments de pancréas.

A la condition expresse d'exclure les cas où il s'est produit dans la glande des troubles circulatoires marqués (voir tableau page 77) et qui se signalent par une lenteur particulière de la baisse glycémique, on peut constater que les baisses sont, dans l'ensemble, appréciablement plus rapides dans le secteur I que dans le secteur II.

Signalons la chute particulièrement rapide observée dans l'expérience IV, où il a suffi de deux heures à un pancréas de 56 grammes, prélevé sur un chien de 23 kilogrammes, pour ramener à un taux normal la glycémie d'un chien de 13,75 kilogrammes.

L'expérience XIII, qui aurait pu être particulièrement significative, puisqu'on avait greffé deux pancréas représentant ensemble trois fois plus de tissu pancréatique que le chien diabétique n'en possédait primitivement, a perdu une partie de son intérêt par suite de la mauvaise circulation qui avait été constatée dans un des organes greffés. Notons cependant que, dans ce cas, la diminution du sucre sanguin a été, comme on peut le voir, assez rapide avant la production de ce trouble circulatoire.

L'examen du tableau III est plus suggestif. Si, en effet, la courbe 17, expérience VIII, montre que 9,80 gr. de pancréas — soit un peu moins du quart du poids du pancréas que devait avoir l'animal avant sa dépancréatation — suffit pour ramener en trois heures et demie la glycémie à un taux normal, il est du moins manifeste qu'avec de plus petites fractions de glande, le retour de la glycémie au niveau physiologique affecte une allure notablement ralentie.

Est particulièrement démonstrative à cet égard la courbe 18, relative à l'expérience X, dans laquelle 3,58 gr. de pancréas — soit approximativement le quinzième du poids de glande que devait posséder primitivement le chien diabétique — ont mis neuf heures pour abaisser le taux du sucre de trois grammes à 1,21 gr. Rappelons que nous avons été amenés, dans le cas dont il s'agit, à supprimer le pancréas une demi-heure avant que la courbe glycémique atteignit ce minimum.

Un autre facteur qui intervient, sans aucun doute, sur la vitesse de chute des hyperglycémies, comme on peut s'en rendre compte par l'examen des courbes de la figure 11 et celle de la figure 9 (expérience XVIII), est la hauteur de l'hyperglycémie du chien diabétique au moment où est pratiquée la transplantation du pancréas. On a constaté, rappelons-le, semblable fait en faisant des injections d'insuline à des chiens diabétiques : on a observé, en effet, qu'une même dose de cette hormone détermine un abaissement d'autant plus rapide de la glycémie que cette dernière est plus élevée. Il convient de noter que, dans les instants qui suivent l'implantation, à la vitesse de chute de la glycémie a pu contribuer, étant donné le moment de l'expérience auquel nous avons généralement opéré la greffe, le léger mouvement de descente que nous avons vu s'esquisser à ce moment même sur la courbe glycémique dans des expériences témoins (page 71), mais ce dernier phénomène est relativement trop peu marqué pour devoir entrer notablement en ligne de compte.

Il ne nous semble pas sans intérêt d'appeler l'attention sur un fait que l'on constate si l'on compare entre elles les courbes (mises à part celles des expériences où il s'est produit des troubles circulatoires) qui se rapportent à des chiens auxquels un poids sensiblement égal de pancréas a été greffé. D'une manière assez générale, ces courbes, considérées dans une même zone de niveau glycémique, montrent un certain parallélisme réciproque. C'est dire qu'approximativement, elles sont d'égale pente, en sorte qu'elles se superposeraient à peu près sur l'ensemble de leur parcours, si on les superposait les unes aux autres en un point quelconque correspondant à un même taux de glycémie.

Faisons remarquer encore la régularité d'inflexion des courbes au moment où la glycémie arrive à un taux physiologique. Dans un seul cas (Expérience IV) il y a une chute de 0,79 gr. avant la régulation à 0,88 gr. Encore faut-il noter que la chute avait été particulièrement rapide dans ce cas. Mais dans tous les autres, la stabilisation s'est faite à un taux normal sans qu'il se produisît au préalable une hypoglycémie, même légère et fugace comme dans le cas précédent. C'est là encore un fait que nous aurons à com-

menter plus tard, quand nous rechercherons par quel processus les greffes ont émis de l'insuline dans le sang.

Retenons aussi, au sujet de l'inflexion dont il s'agit, sa brusquerie relative : la ligne de descente et la ligne de stabilité se raccordent par une incurvation d'assez faible rayon.

II. — LA COURBE DE LA GLYCÉMIE DANS SA PHASE DE STABILISATION

Le terme de stabilisation caractérise lui-même l'allure de la courbe à la phase considérée : c'est une ligne à peine ondulée, oscillant très peu autour d'un axe sensiblement horizontal. Quant au niveau de stabilisation, nous devons insister sur sa très remarquable uniformité; dans toutes nos expériences, la régulation s'est établie entre 0,85 et 1,05 p. 1.000.

Il n'apparaît pas, quand on rapproche les différents cas, que la hauteur relative du niveau réalisé ait quelque rapport avec le niveau de départ de la chute ni avec la quantité de tissu pancréatique transplanté. Elle n'a pas été non plus en relation avec la vitesse de chute de la glycémie, car, suivant les cas, les niveaux de stabilisation moyens ont varié entre 0,85 gr. et 1,05 gr., alors que les temps nécessaires pour amener les glycémies au taux physiologique ont varié entre deux et six heures.

Il n'y a, comme on le voit, que peu de choses à dire sur la ligne que trace la glycémie dans sa période stable, cette ligne se présentant avec un aspect extrêmement uniforme, et c'est précisément cette uniformité même qui nous a paru être, comme nous essaierons plus tard de la faire ressortir, un fait des plus intéressants.

III. — LA COURBE DE REMONTÉE DE LA GLYCÉMIE APRÈS SUPPRESSION DE LA GREFFE

Cette courbe, d'après les observations qu'il nous a été donné de faire à son sujet, commence de se dessiner dans l'heure qui suit la suppression du pancréas transplanté.

Elle montre que l'élévation de la glycémie commence peu à peu, va s'accélégrant, puis, dans la deuxième heure,

tend à une vitesse uniforme, en sorte que la ligne que trace l'hyperglycémie en se développant fait pendant, de façon à peu près symétrique, au moins d'après nos observations, à celle qu'elle avait décrite en sens inverse après l'implantation de la greffe (*).

(*) Au sujet des résultats que nous ont fournis nos dosages de sucre urinaire, contentons-nous d'une brève remarque.

Des recherches de De Meyer, en 1909 (confirmées par Van Creveld, en 1923) et de Hédon, en 1913, conduisirent à penser que, si la sécrétion interne du pancréas diminuait la glycosurie diabétique, ce n'était pas uniquement en faisant baisser la glycémie, mais aussi en diminuant spécialement la facilité de passage du glucose à travers le rein. Hédon se basait sur ce fait que la glycosurie, après injection de sang veineux pancréatique ou intercalation, dans la circulation d'un animal diabétique, du pancréas (*laissé in situ*) d'un animal normal, s'amointrissait plus vite que ne l'eut comporté, à elle seule, la diminution de l'hyperglycémie.

Nous avons aussi, avec nos greffes de pancréas, observé ce dernier fait ; mais comme cette glande se trouvait être accompagnée d'un court segment du duodénum, et que d'autre part nous avons vu la greffe de ce dernier organe se montrer capable, chez le chien diabétique, de diminuer l'élimination du glucose avec accroissement de l'hyperglycémie, nous avons lieu de nous demander si, avec nos greffes de pancréas-duodénum, nous n'avons pas eu, tout à la fois, affaire à une correction de l'hyperglycémie par action de substances provenant du tissu pancréatique et à une rétention par action de substances provenant du tissu duodénal. Cette dernière action déterminerait évidemment pour sa part une discordance entre le taux urinaire du glucose et son taux sanguin.

Nous nous proposons de chercher si cette discordance ne disparaîtrait pas avec des greffes réduites au pancréas seul. Mais si elle subsiste encore dans ce cas, il restera encore à savoir si elle n'est pas due à des substances non spécifiques telles qu'il s'en trouve dans les divers extraits de tissus ou humeurs, et que le pancréas, quand on l'intercale dans le courant circulatoire, abandonnerait au sang en quantité appréciable en même temps que son produit spécifique de sécrétion interne. On peut se demander si un tel phénomène, sans rapport spécifique avec la sécrétion interne du pancréas, dû à des substances d'ordre banal, n'est pas intervenu dans les faits observés jusqu'ici.

CHAPITRE VI

Expériences de transplantations de pancréas au cou de chiens normaux

C'est au cours des études que nous poursuivions, MM. Delezenne, Hallion et nous, sur la sécrétion du suc pancréatique, que nous avons tout d'abord recherché l'action que pouvait avoir, sur la glycémie, le pancréas mis en dérivation sur la circulation sanguine. C'est donc sur des animaux normaux — si nous entendons par là des animaux restés pourvus de leur propre pancréas — qu'ont porté d'abord les investigations, étendues par la suite aux animaux diabétiques, dont nous avons apporté avec Mlle Guillaumie les premiers résultats à la Société de Biologie (4 et 5) et dont le présent travail représente le développement.

Nos premières constatations, dont nous dirons seulement qu'elles se sont trouvées en accord avec les observations méthodiques que nous allons relater, ne pouvaient évidemment nous satisfaire, car elles n'avaient été réalisées qu'incidemment sur des animaux ayant subi des opérations appropriées à l'étude que nous avions alors directement pour but, et capables de troubler dans leur jeu les mécanismes de régulation de la glycémie. Il fallait procéder à des expériences spéciales, ne comportant d'autre mutilation que la dénudation d'une carotide et d'une jugulaire. Nous y avons employé comme anesthésique le chloralose; on sait que cet anesthésique, s'il nous est apparu, dans nos recherches rapportées plus haut, comme susceptible d'une certaine action modificatrice sur la glycémie des chiens diabétiques, est connu pour ne pas troubler sensiblement l'équilibre glycémique normal, peut-être parce que le fonctionnement du pancréas corrige les écarts que cette substance tendrait par ailleurs à déterminer.

Nous rapporterons en premier lieu une expérience qui représente en quelque sorte un terme de passage entre celles qui seront relatées à sa suite et celles qui, ayant trait à

des chiens préalablement dépancréatés, l'ont été précédemment. Elle concerne, en effet, un chien normal chez lequel nous avons greffé un pancréas en superfétation, mais que nous avons ensuite, séance tenante, privé de son pancréas propre. Il s'agissait de savoir si l'on obtiendrait ainsi le maintien du niveau glycémique normal, dont on était parti.

Exp. XX. — (Chien P.C.G. 2) 9 novembre 1927.

Chienne de 21,5 kilogr. dont la glycémie est de 0,91 avant l'anesthésie et de 1,01 gr. à 11 h. 17, après l'injection de chloralose (0,09 gr. par kg.).

A 11 h. 22 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 16 kilogr.

A 11 h. 37, glycémie 1,01 gr. et à 11 h. 44, gl. 0,98 gr.

De 11 h. 44 à 12 h. 17 : *dépancréatation* de l'animal (afin d'abréger la durée de cette intervention, on extirpe, en même temps que le pancréas, la portion du duodénum qui lui est accolée).

La glycémie ne varie pas pendant cette opération : elle est de 0 gr. 97 à 12 h. 17 ; elle descend à 0,88 gr. à 13 h. 35 et depuis lors jusqu'à 20 h., moment où se termine l'expérience, elle n'oscille qu'entre 0,88 gr. et 0,84 gr. Dernière détermination : 0,87 gr. à 20 h.

La température du chien s'est maintenue entre 38° et 39°.

On tue l'animal par piqure du bulbe.

En résumé, nous constatons que, pendant huit heures, après avoir été privé totalement de son pancréas propre, l'animal a présenté une glycémie n'oscillant qu'entre 0,84 gr. et 0,88 gr. p. 1.000 (la dernière détermination, à 20 heures, ayant indiqué elle-même 0,87 gr.). C'est donc, pensons-nous, que le phénomène a été, par le fait du pancréas transplanté, empêché de se produire (*).

Le pancréas greffé, sans connexion aucune avec le système nerveux, a entretenu sans discontinuité l'équilibre glycémique, qu'avait assuré jusque-là le pancréas normal.

(*) E. Hédon et G. Giraud (9), recherchant les modifications de la glycémie du chien après dépancréatation en un temps, concluaient de leurs expériences que le taux du sucre sanguin s'élevait après un temps perdu variable, mais n'excédant pas deux à trois heures.

Les six expériences qui suivent vont nous montrer maintenant ce qui advient quand le premier et le second pancréas interviennent simultanément.

Nous y avons pratiqué, à un moment donné de leur cours, à titre en quelque sorte épisodique, une épreuve à laquelle nous avons déjà fait allusion (voir page 39 note) et qui consistait à surcharger temporairement en glucose le sang artériel affluant à la glande, en y injectant directement une solution de Locke hyperglucosée. Notre dessein était de voir si le pancréas greffé réagirait habituellement à cette épreuve en déterminant une hypoglycémie consécutive plus ou moins nette, comme nous avons vu avec M. Hallion que le faisait ordinairement le pancréas *in situ*. Contentons-nous de noter que tel a été le cas sans insister davantage sur ce fait, dont nous aurons à discuter la signification ailleurs.

Exp. XXI. — (Chien P.C.G. 4) 7 novembre 1927.

Chien de 12 kilogr. chloralosé à 10 h. (0,09 gr. de chloralose par kg.), de glycémie 1,05 gr. à 10 h. 20.

A 11 h. 12, *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 10 kilogr.

Jusqu'à 16 heures, la glycémie oscille entre 1 gr. et 0,92 gr. A ce moment, on fait une injection de Locke hyperglucosé dans la circulation du pancréas greffé. La glycémie reste au niveau constant de 0,94., de 17 à 18 h.

A 18 h. : fin de l'expérience. Le pancréas avait conservé un très bon état circulatoire.

Les températures du chien et du bain-marie ont été maintenues à 38°.

Exp. XXII. — (Chien P.C.G. 14) 14 décembre 1927.

Chien de 17 kilogr. dont la glycémie est de 0,98 gr. avant l'injection de chloralose (0,09 gr. par kg.) et de 1,06 gr., une heure vingt minutes après.

A 11 h. 31 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodénum prélevé sur un chien de 19 kilogr., de glycémie 1,09 gr. (poids du pancréas transplanté 34 gr.).

Pendant trois heures et demie sans qu'il se soit produit la moindre baisse, la glycémie reste stationnaire à 1,04 gr.

On pratique sur ce chien des injections intrapancréatiques de Locke hyperglucosé. Après les hypoglycémies, le retour se fait régulièrement entre 1 gr. et 1,04 gr. (20 h. 40).

L'état circulatoire du pancréas a été parfait. Les températures du chien et du bain-marie se sont maintenues à 38°.

Signalons que le chien, conservé dans le laboratoire, avait le lendemain, une glycémie de 1,25 gr. Il meurt après une injection de somnifène.

Exp. XXIII. — (Chien P.C.G. 15) 19 décembre 1927.

Chien de 13 kilogr. (en digestion) de glycémie 1,18 gr. à 10 h. 10.

A 10 h. 15 : injection de chloralose (0,09 gr. par kg.). A 11 h. 15, glycémie 1,21 gr.

A 11 h. 25 : *Transplantation* d'un ensemble pancréas-duodenum, prélevé sur un chien de 24 kilogr. de glycémie 1,03 gr. (poids du pancréas transplanté 43 gr.).

Vingt minutes après, la glycémie est à 0,94 gr., mais elle remonte à 1,09 gr. à 12 h. 17 pour se maintenir à ce niveau jusqu'à 14 h. 20.

On fait alors une injection intrapancréatique de Locke glucosé et après une hypoglycémie consécutive, le taux du sucre sanguin remonte et se régularise à 1,10 gr.

A 17 h., on *extirpe* le pancréas, qui est devenu rouge, bien que la circulation de retour s'effectue très normalement.

Cette suppression ne modifie pas la glycémie. Deux heures après, à 19 h., elle est de 1,12 gr.

Les variations de la glycémie observées après la transplantation du pancréas sont, notons-le, de l'ordre de celles qui se produisent spontanément chez l'animal chloralosé quand il n'est pas à jeûn.

Exp. XXIV. — (Chien P.C.G. 16) 21 décembre 1927.

Chien de 18 kilogr. (en digestion) ayant 1,12 gr. de glycémie, avant l'injection de chloralose (0,09 gr. par kg.) à 10 h. A 11 h. 05, elle est de 1,05 gr.

A 11 h. 17 : *Transplantation* d'un ensemble pancréatico-duodénal, prélevé sur un chien (en digestion) de 14,5 kilogr., de glycémie 1,05 gr.

A 11 h. 40 et 12 h. 07, la glycémie est de 1.09 gr. Ensuite elle s'abaisse lentement et oscille entre 0.89 et 0.94, jusqu'à 16 h. 38.

On pratique alors des injections intrapancréatiques de Locke hyperglucosé dans le sang irriguant le pancréas transplanté et après les hypoglycémies habituellement consécutives, la glycémie se régularise à 0.95 gr.

On termine l'expérience à 22 h. 40. Le pancréas était encore parfaitement irrigué.

La température du bain-marie, réglée au début de l'expérience à 37°5, s'est élevée progressivement jusqu'à 39°5, chiffre atteint à 16 h. 17, puis est ramenée à 38° et finalement à 37°.

Exp. XXV. — (Chien P.C.G. 20) 28 décembre 1927.

Chien de 16 kilogr, de glycémie 1.07 gr. à 10 h. 15, dix minutes avant l'injection de chloralose (0.09 gr. par kg.).

A 12 h. 07 : *Transplantation* d'un fragment de pancréas (15,40 gr.) prélevé sur un chien de 14 kilogr., de glycémie, 1,04 gramme. Ce fragment, compris entre la racine de la portion splénique et le canal de Wirsung, est entièrement libéré, avant la transplantation, de la portion du duodénum qui lui est adhérente.

La glycémie, à 12 h. 22, s'élève à 1,14 gr., puis s'abaisse régulièrement et se stabilise à 1 gr. de 13 h. 20 à 15 h. 30.

Après diverses injections intrapancréatiques de Locke hyperglucosé, et obtention des hypoglycémies, le taux du sucre sanguin se relève chaque fois régulièrement et se régularise rigoureusement à 1 gr. et ce jusqu'à minuit 42, heure à laquelle un caillot qui s'est formé dans la jugulaire nécessite l'extirpation du pancréas, dont la circulation jusqu'alors a été parfaite.

Exp. XXVI. — (Chien P.C.G. 23) 6 janvier 1928.

Chien de 19 kilogr. en mauvais état (diarrhée noire) de glycémie, 1,05 gr. à 9 h. 45, aussitôt avant l'injection de chloralose (0,090 gr. par kg.).

A 10 h. 45 : glycémie 0,87 gr. après la préparation des vaisseaux du cou.

A 11 h. 30 : *Transplantation* d'un fragment de pancréas (14,8 gr.) et de la portion du duodénum qui lui est accolée, le tout prélevé sur un chien de 14 kilogr. de glycémie 1,20 gr. Par suite d'une déchirure de la veine-porte, qui nécessite la préparation de la veine pancréatique pour l'anastomoser à la jugulaire, le pancréas transplanté subit une anémie de 5 à 6 minutes.

A 11 h. 42 ; glycémie 0 gr. 79. Après décollement du duodénum adhérent au fragment de pancréas, la glycémie descend jusqu'à 0,73 gr. à 12 h. 17, puis s'élève progressivement et atteint 1,12 gr. à 16 h. 23.

16 h. 25 : On pratique alors une injection continue de Locke glucosé dans le saphène. La glycémie qui s'est élevée à 1,18 gr. pendant l'injection descend ensuite progressivement jusqu'à 22 h. 18 ; elle est alors de 0,77 gr.

22 h. 20. On supprime le pancréas. La chute du taux du sucre sanguin continue jusqu'à 24 h. 15. La glycémie est de 0,62. L'animal meurt peu après.

Nous avons cru devoir rapporter la précédente expérience, pour n'omettre aucune de celles que nous avons pratiquées ; mais nous devons faire remarquer qu'elle concerne un animal malade. Par là s'expliquent, sans doute, deux légères aberrances qu'elle présente par rapport à celles que nous avons relatées avant elle.

D'une part la glycémie, après l'implantation de la greffe, descend pour un court moment jusqu'en dessous du niveau physiologique ; mais il faut noter que cette descente avait déjà commencé auparavant.

D'autre part, le même fait s'est manifesté à la fin du temps pendant lequel la greffe a été en place ; mais il ne peut être ici considéré comme effet de la greffe, car, après l'ablation de celle-ci, on le voit s'accroître et la mort bien-tôt survenir.

On a l'impression que la glycémie, par suite de l'état morbide de l'animal, tendait spontanément à descendre au dessous du taux physiologique et que la présence du pancréas greffé l'a ramenée pendant un certain temps à ce taux, puis a réussi à l'y maintenir. Mais l'attitude la plus prudente nous paraît être de mettre cette expérience à part, étant donné qu'en réalité elle n'a pas porté sur un chien véritablement normal.

Par l'ensemble des expériences qui précèdent nous sommes autorisés aux conclusions suivantes :

1° *Un pancréas greffé immédiatement avant l'ablation du pancréas normal a entretenu le taux physiologique de la glycémie, comme l'eût fait ce dernier lui-même s'il était resté en place et intact.*

2° *Un pancréas greffé en superfétation, le pancréas normal restant intact, n'a pas produit d'abaissement initial de la glycémie, qui restait au taux physiologique, contrairement à ce qui s'est produit chez les dépancréatés, dont la glycémie surélevée était abaissée par une greffe toute semblable jusqu'au taux physiologique.*

3° *Avec un pancréas en superfétation, l'animal normal a conservé pendant des heures un taux de glycémie rigoureusement physiologique.*

En somme l'animal a été sensiblement, en ce qui regarde l'équilibre glycémique, indifférent tout à la fois à l'implantation, au maintien et à la suppression de la greffe.

SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DES RÉSULTATS OBSERVÉS

Nos expériences sur les chiens diabétiques nous ont montré que, chez ces animaux, un pancréas intercalé dans la circulation sanguine modifiait profondément la glycémie et que la courbe de ces modifications présentait des caractères particuliers. Nous avons vu que l'action de l'organe greffé ne pouvait s'expliquer que par une émission d'insuline dans le sang qui l'irriguait. Ajoutons que cette émission se prolongeait tant que la greffe restait en place, sans quoi l'on ne saurait s'expliquer que l'ablation de celle-ci déterminât de façon si évidente et si constante le retour de l'hyperglycémie.

Quelle est la nature du processus par lequel, dans les conditions réalisées, s'opère le passage de l'hormone pancréatique dans le sang ? Tel est le problème, particulièrement digne d'intérêt, en présence duquel nous nous trouvons finalement.

Nous devons introduire dans sa discussion, outre les résultats fournis par nos expériences sur les chiens diabétiques, ce fait que la glycémie n'a pas été modifiée chez les chiens normaux par la greffe d'un pancréas surnuméraire.

A priori, deux suppositions se présentent à l'esprit : ou bien le passage d'insuline, qu'il s'agit d'interpréter, résulte d'un processus de simple diffusion, processus physique banal ; ou bien nous avons affaire à un processus véritablement sécrétoire, processus physiologique, d'ordre vital.

Cherchons d'abord comment nous pourrions logiquement interpréter par la première hypothèse, celle d'une simple diffusion d'insuline entre le tissu greffé et le sang, une des expériences que nous avons le plus fréquemment pratiquées : la transplantation, chez un chien diabétique, d'un pancréas à peu près égal en poids à celui dont on l'avait privé. Dans ces conditions, nous voyons la courbe de la glycémie tomber rapidement jusqu'à l'approche du niveau normal; dans l'hypothèse où nous nous tenons, cela implique que le pancréas, après transplantation, est tout d'abord le siège d'une diffusion d'insuline intensive. Ensuite au moment où il semble que la courbe, étant donné son allure, s'apprête à descendre jusqu'au dessous du niveau normal, elle s'infléchit pour s'établir à ce niveau, puis elle y demeure fixée; nous devons donc penser que la diffusion de l'hormone a non seulement diminué d'intensité, mais s'est établie au taux juste nécessaire et suffisant pour contrebalancer exactement l'action de l'ensemble des facteurs qui tendent à élever la glycémie et dont l'intervention, lorsque tout à l'heure elle s'exerçait librement, avait pour résultat le diabète.

Cela revient à supposer que le phénomène physique mis en cause se trouve évoluer, dans un organe présumé insensible aux besoins physiologiques de l'organisme, de telle manière qu'il se modèle, tout fortuitement, sur ces besoins. Qu'il nous suffise de laisser entrevoir, par cette simple remarque, ce qu'une semblable conception a de hasardeux. Retenons-la néanmoins, et voyons si, telle quelle, on peut la concilier avec d'autres faits que celui auquel nous avons tenté de l'appliquer.

Nous avons été conduit à admettre qu'un pancréas entier, greffé à un chien diabétique, commence d'être le siège d'une sécrétion intensive d'insuline. Il n'y a pas de raison, dans l'hypothèse que nous avons envisagée, pour que cette glande se comporte autrement si nous l'implantons chez un chien normal; nous aurions donc à prévoir qu'elle aura pour premier effet, chez ce dernier, un abaissement bien caractérisé de la glycémie au-dessous du niveau physiologique, comme le ferait, dans les mêmes conditions, une injection de l'hormone capable de ramener rapidement à la normale une forte hyperglycémie. Or il n'en est rien : en réalité,

chez le chien normal, l'implantation du pancréas est sans effet appréciable.

Plus incompréhensible encore va nous paraître l'action comparée, chez les chiens diabétiques, de greffes pancréatiques franchement inégales en poids. Toute chose égale d'ailleurs, les quantités d'hormone passivement diffusées dans l'unité de temps doivent être proportionnelles à la quantité de tissu dont elle se compose. Deux déductions s'ensuivent logiquement.

D'une part une greffe relativement petite détermine un abaissement relativement lent de la glycémie. C'est bien ce que nous avons observé.

Mais d'autre part le degré d'abaissement, avec une greffe de très faible volume, devra être beaucoup moindre qu'avec le pancréas entier. Or il n'en a rien été : avec une greffe représentant jusqu'à un quinzième de pancréas, la glycémie a été ramenée au même taux, le taux physiologique.

En définitive, la théorie que nous venons de mettre à l'épreuve, après s'être montrée déjà bien difficilement applicable à l'interprétation d'un cas particulier, vient de nous apparaître de moins en moins acceptable à mesure que nous avons tenté de la généraliser.

Dès lors, force est bien de regarder l'émission d'insuline, par le tissu pancréatique transplanté, comme ayant tous les caractères essentiels qu'on lui reconnaît quand elle est opérée, soit par le pancréas en condition normale, soit par un fragment de pancréas qu'on laisse subsister, avec ses connexions vasculo-nerveuses antérieures, dans une excrèse incomplète de la glande.

C'est dire qu'il s'agit d'une sécrétion véritable, obéissant aux mêmes lois générales que la sécrétion normale de l'organe.

Ces lois, on peut les présumer, comme l'ont suggéré Delezenne, Hallion et Ledebt (*Presse Médicale*, 24 novembre 1923) en supputant, d'après les modalités d'action expérimentalement reconnues à l'insuline, la manière dont le pancréas doit en réaliser l'émission pour exercer, comme il

convient, la fonction régulatrice qui lui est dévolue à l'égard des sucres et qui a pour effet de maintenir à peu près constant le taux de la glycémie.

« Tout d'abord, il faut que la sécrétion soit à peu près continue, puisque l'hormone, après son introduction dans le sang, ne détermine que des effets transitoires. »

Or, nous avons eu le témoignage que cette condition était remplie par le pancréas greffé, en voyant l'hyperglycémie renaître peu après son ablation.

« Il faut en même temps que cette sécrétion soit inégale suivant les moments, augmentant si le sucre sanguin tend à s'élever, se modérant s'il tend à décroître, bref, opposant à toutes ses fluctuations... autant de fluctuations fonctionnelles appropriées. »

Ces conditions encore, nous avons vu avec quelle souplesse le pancréas transplanté doit les remplir, étant donné la marche que suit l'hyperglycémie en se corrigeant sous son influence. On est frappé de voir la chute de celle-ci, avant d'aboutir au niveau normal, ne pas même se prolonger momentanément, malgré sa rapidité première, en hypoglycémie transitoire par une sorte de vitesse acquise, ou, pour mieux dire, par l'effet résiduel d'un excès d'insuline brusquement émis dans la phase antécédente. Tout donne à croire que la sécrétion de l'hormone a dû s'ajuster avec une précision singulière à l'amplitude de la modification requise (*).

Que des fragments de pancréas n'aient pas été capables d'action aussi rapide chez les diabétiques que les pancréas entiers, il n'y a rien là que de naturel. Le fait remarquable, c'est que tout en faisant varier du double au quinzième — soit donc un écart de un à trente — les quantités de tissu pancréatique greffées, nous ayons invariablement obtenu la stabilisation de la glycémie au même niveau, le niveau normal. Cela suppose que l'intensité de la sécrétion insulinique totale a fini, dans toutes ces éventualités pourtant si disparates, par se fixer elle-même à un taux sensiblement iden-

(*) Il est possible et même probable qu'en multipliant les expériences on verrait plus ou moins souvent, comme après l'injection de glucose à un chien normal, s'ébaucher une hypoglycémie préalable avant le retour à la normale.

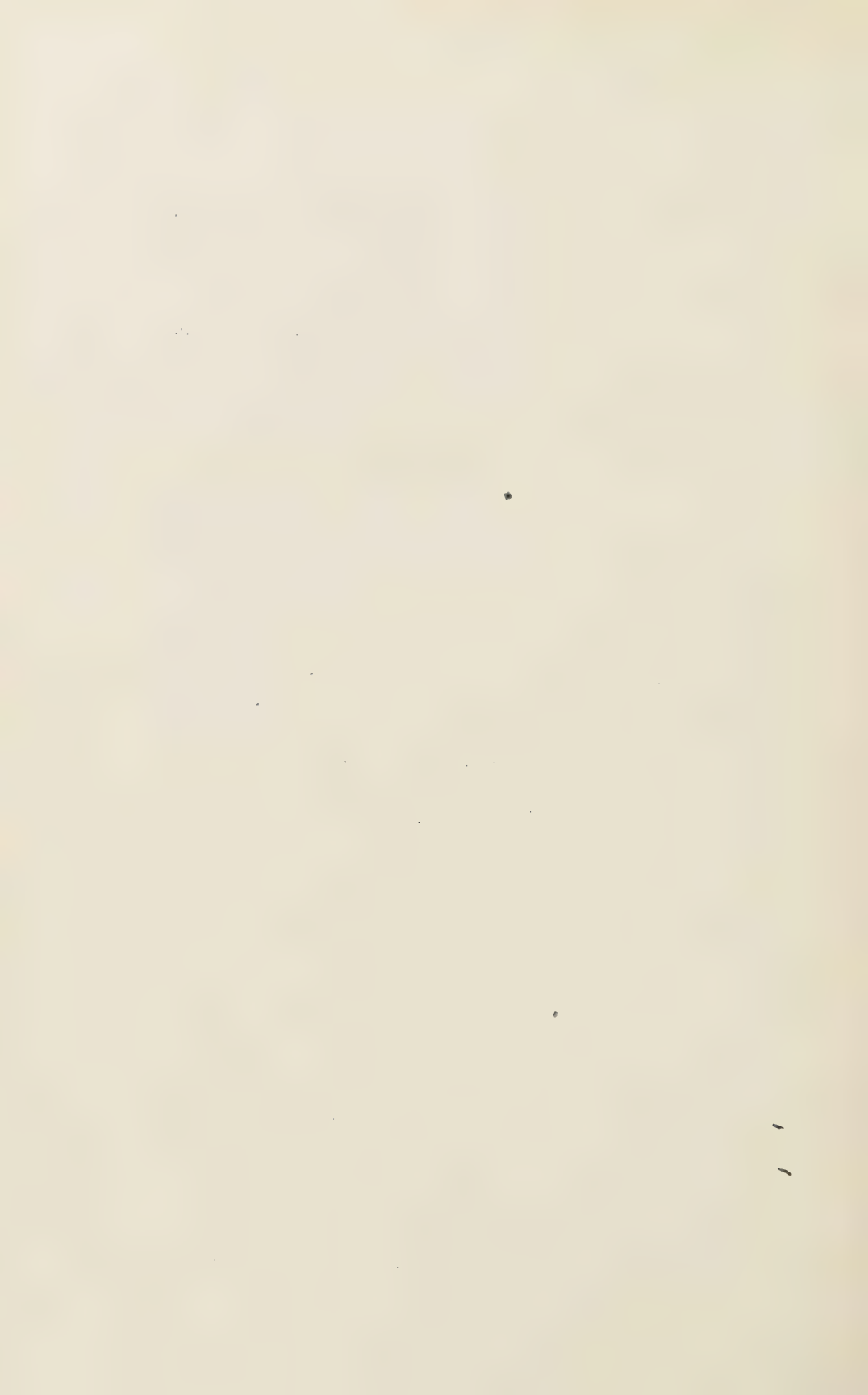
Il est évident que les expériences où ce phénomène se produirait n'en seraient pas moins démonstratives.

tique. Dans l'ensemble du tissu pancréatique dont l'animal se trouvait porteur, il s'est nécessairement établi entre les parties, comme il doit d'ailleurs advenir dans l'intérieur du pancréas normal, un consensus réciproque, en sorte que la sécrétion globale fût d'abondance déterminée.

De même en était-il dans nos expériences sur chiens normaux, puisque le pancréas greffé, en s'ajoutant au pancréas normal resté pourvu de ses connexions vasculo-nerveuses physiologiques, ne troublait pas la régulation de la glycémie, que ce dernier organe assurait auparavant à lui seul.

Dans ces conditions nous sommes, croyons-nous, en droit de conclure qu'il est impossible d'interpréter les résultats observés dans nos expériences en supposant que le pancréas transplanté, soit en totalité, soit par fragments, a émis de l'insuline dans le sang par simple diffusion.

Cet organe, quoique privé de connexions nerveuses, n'en a pas moins la fonction sécrétoire qu'on lui reconnaît en condition normale; il reçoit encore — et ce ne peut plus être que par l'intermédiaire du sang — des incitations spécifiques auxquelles il reste sensible et auxquelles il répond par une émission variable et réglée d'hormone, en un rapport déterminé avec l'état éventuel de la glycémie.



CONCLUSIONS

I. — La transplantation, sur la circulation carotido-jugulaire d'un chien diabétique, d'un pancréas extirpé par résection à un autre chien, détermine une chute rapide de l'hyperglycémie, et cela d'une façon constante, sans que nous ayons eu dans nos expériences à enregistrer une seule exception.

Cette chute n'est pas légère et d'interprétation plus ou moins discutable; elle est très intense, et quelque surélevée que soit la glycémie, elle la ramène toujours à un taux normal.

Le taux du sucre sanguin reste ensuite stabilisé de façon permanente au niveau normal, jusqu'à la suppression de la greffe.

Cette suppression entraîne un retour de l'hyperglycémie dans toute son intensité.

II. — Quelle que soit la quantité de tissu pancréatique transplantée par rapport à celle que possédait l'animal avant sa dépancréatation (ou deux fois supérieure, ou égale, ou quinze fois moindre), l'hyperglycémie fait toujours place à la glycémie normale, la différence d'effet ne se traduisant que par une inégale vitesse de chute de l'hyperglycémie.

Le minimum de tissu que requiert ce résultat reste seul à déterminer.

III. — Nous avons montré, notamment par certaines recherches de contrôle, que les résultats ci-dessus énoncés ne pouvaient être imputables qu'à une action spécifique du pancréas transplanté, à une émission d'insuline par cet organe.

IV. — Contrairement à ce qui se passe chez le chien diabétique, la transplantation d'un pancréas sur la circulation carotido-jugulaire d'un chien normal, d'un chien encore pourvu de son pancréas propre, n'est suivie d'aucune chute de la glycémie. C'est dire qu'il ne se produit pas d'hypoglycémie, malgré la présence d'un pancréas en superfétation.

V. — Il est impossible d'expliquer par une simple diffusion d'insuline au niveau du pancréas transplanté les résultats que nous avons observés et rapportés; il faut admettre que cet organe est le siège d'un processus de sécrétion interne remarquablement réglé, remarquablement précis, tout à fait comparable à celui par lequel, dans les conditions physiologiques, le pancréas maintient normal le taux de la glycémie.

Par là, pour la première fois, il se démontre de façon incontestable que le pancréas est capable d'exercer son rôle régulateur sur la glycémie sans le concours du système nerveux, c'est-à-dire par un mécanisme purement humoral.

Vu le Doyen,

ROGER.

Vu le Président,

Ch. ACHARD.

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

Addendum

Nous avons rappelé (p. 19) que La Barre n'avait pas obtenu d'abaissement de la glycémie, chez des chiens diabétiques, en leur greffant un pancréas suivant le procédé que nous utilisions nous-même. Ce distingué physiologiste a publié par la suite, alors que le présent travail était composé (voy. p. 21, note), qu'il avait fait précéder la greffe d'une ablation des deux surrénales; et il appuyait sur ce fait, que chez les animaux diabétiques ainsi décapsulés, dont il dosait le sucre sanguin dans les deux heures qui suivaient l'implantation du pancréas, il n'observait pas de diminution de la glycémie. Nous avons jugé intéressant de pratiquer, dans un but de comparaison, deux expériences en procédant comme nous venions d'apprendre qu'il l'avait fait. Or, ainsi que nous l'avons signalé incidemment avec M^{lle} Guillaumie, à la Société de Biologie, il y a quelques jours (séance du 3 avril), nous avons eu, cette fois encore, des résultats différents des siens. Nous avons, en effet, constaté dans ces deux expériences, que nous allons rapporter, une chute de la glycémie, à la suite de la transplantation, chute tout aussi précoce et au moins aussi rapide qu'elle l'a été chez nos chiens non décapsulés.

Cela paraît bien en harmonie avec un fait constaté antérieurement sur le lapin par Sundberg, par Lewis et Magenta, et sur le chien par nous-même avec Hallion (*C. R. Soc. de Biol.* 1925, t. 92, p. 942), à savoir que les animaux décapsulés se montrent particulièrement sensibles à l'injection d'insuline.

Exp. I. — Chien de 19 kil., dépancraté il y a 3 jours, et pesant aujourd'hui 17 kil. 5.

A 10 h. 35, glycémie 3,04 p. 1000. A 10 h. 45, chloralose (0 gr. 09 par kil.)

On extirpe par la voie dorsale les deux surrénales après ligature préalable des veines surréno-caves. L'opération est finie à 11 h. 10.⁴

A 12 h., glycémie 3,10. Transplantation du pancréas d'un chien de 23 kil., dont la glycémie est de 0,95.

12 h. 25 : gl. 2,66. — 12 h. 40 : gl. 2,38. — 13 h. : gl. 2,10. — 13 h. 30 : gl. 1,65. — 13 h. 55 : gl. 1,25. — 14 h. 30 : gl. 1,00.

15 h. : gl. 0,86. — 15 h. 30 : gl. 0,81. — 16 h. : gl. 0,82. — 16 h. 18 : gl. 0,88.

A 16 h. 25, mort. A l'autopsie, bon état des viscères.

Exp. II. — Chien de 16 kil. 5, dépancraté il y a 4 jours, et pesant aujourd'hui 15 kil. 5.

A 8 h. 45, glycémie 2,90. A 8 h. 50, chloralose (0,09 par kil.)

Décapsulation comme dans l'exp. I.; elle est achevée à 9 h. 30.

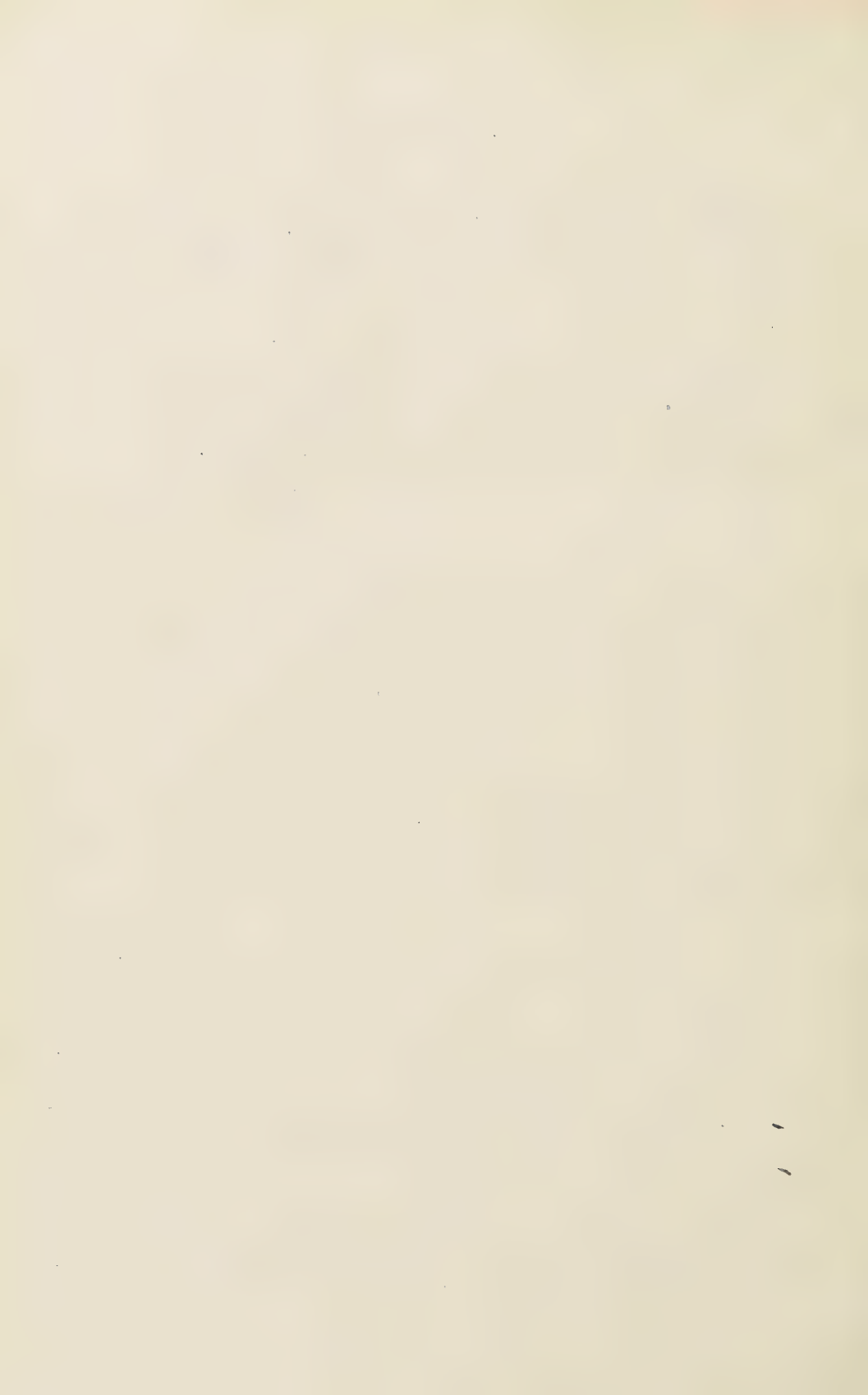
A 10 h. 05, gl. 3,02. A 10 h. 35, gl. 2,98.

A 10 h. 45, transplantation d'un pancréas prélevé chez un chien de 16 kil., dont la glycémie est de 0,90.

A 11 h. 05 : gl. 2,60. — 11 h. 25 : gl. 2,20. — 11 h. 45 : gl. 1,8. — 12 h. 15 : gl. 1,58. — 12 h. 45 : gl. 1,12. — 13 h. 15 : gl. 0,95. — 13 h. 45 : gl. 0,89.

A 14 h. 05, mort. A l'autopsie, rien à relever.

Ce n'est donc pas la décapsulation préalable qui avait empêché les résultats de La Barre d'être positifs, mais sans doute quelques raisons d'ordre purement technique, comme nous l'avions conjecturé dès l'abord.



Bibliographie

1. F. M. ALLEN. — Nervous influences in the etiology of experimental diabetes. *Journ. of metabol. research*, 1922, I, 53-73.
2. F. G. BANTING et S. GAIRNS. — Factors influencing the production of insulin. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1924, LXVIII, 24-30.
3. G. DELEZENNE, L. HALLION et R. GAYET. — Sur le mécanisme de la sécrétion pancréatique. Mise en dérivation d'une anse intestinale et d'un pancréas sur la circulation carotido-jugulaire. Association des physiologistes de langue française, Strasbourg, 7-9 avril 1927. (Compte rendu in *Annales de physiologie et de physico-chimie biologique*, 1927, III, 508-511.)
4. R. GAYET et M^{lle} M. GUILLAUMIE. — La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas. Expériences sur des chiens normaux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 1613.
5. R. GAYET et M^{lle} M. GUILLAUMIE. — La régulation de la sécrétion interne pancréatique par un processus humoral, démontrée par des transplantations de pancréas. Expériences sur des chiens diabétiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 1615.
6. E. HEDON. — Diabète pancréatique. Travaux de physiologie, 1898, Doin, éditeur.
7. E. HEDON. — Sur la sécrétion interne du pancréas. *Revue de Médecine*, 1910, XXX, 617-630.
8. E. HEDON. — Sur la sécrétion interne du pancréas et la pathogénèse du diabète pancréatique. *Arch. Int. de Phys.*, 1913, XIII, 1-54 et 255-288.

9. E. HEDON et G. GIRAUD. — La courbe de la glycémie dans les premières heures qui suivent la dépancréatation. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1920, LXXXIII, 330.
 10. B. A. HOUSSAY et E.-A. MOLINELLI. — La greffe duodéno-pancréatique et son emploi pour déceler les décharges d'adrénaline et de sécrétine dans le sang. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 1032.
 11. J. LA BARRE. — Le système nerveux intervient-il dans la régulation de l'insulinémie physiologique? *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1927, XCVII, 1184.
 12. J. LA BARRE. — Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas. *Arch. Int. de Phys.*, 1927, XXIX, 227-264.
 13. U. LOMBROSO. — Sulla funzione interna del pancreas separato dai suoi normali rapporti nervosi. *Arch. di farmac. speriment. e scienze affini*, 1910, IX, 446-462.
 14. MARTINA. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1908, t. XXXIV, p. 45.
 15. PRATT et MURPHY. — Pancreatic transplantations in the spleen. *Journ. of exper. med.*, 1913, XVII, 252-272.
 16. E. ZUNZ et J. LA BARRE. — Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas. *Arch. int. de Phys.*, 1927, XXIX, 265-290.
-

Table des matières

AVANT-PROPOS	1
INTRODUCTION	5
I. Le système nerveux est-il doué d'action excitatrice sur la sécrétion d'insuline?	7
II. L'intervention du système nerveux est-elle nécessaire pour la sécrétion d'insuline?	9
A) Les expériences de Hédon sur l'énervation des greffes pancréatiques	10
B) Recherches ultérieures sur les greffes énervées	13
C) Remarques critiques sur l'interprétation des résultats donnés après section des nerfs de la greffe.	15
D) Expériences ayant porté sur le pancréas en entier, privé de son innervation vagale ou complètement énervé.	20
III. Sur le degré de précision auquel atteint par lui-même le tissu pancréatique seul dans la régularisation de la glycémie.	23
RECHERCHES PERSONNELLES.	29
Chapitre I. — Données générales sur la conduite des expériences.	32
Chapitre II. — Expériences sur chiens diabétiques, ayant comporté comme contre-épreuve l'ablation du pancréas transplanté.	38
Chapitre III. — Expériences sur chiens diabétiques, sans la contre-épreuve de l'ablation du pancréas transplanté. . . .	50
Chapitre IV. — Recherches de contrôle et discussions rela- tives à la possibilité d'intervention de facteurs non spéci- fiques dans la production des phénomènes observés dans les précédentes expériences.	64
Chapitre V. — L'allure des variations glycémiques observées et l'influence qu'a notamment exercée sur elles le poids du tissu pancréatique greffé.	74
Chapitre VI. — L'expérience de transplantation de pancréas au cou de chiens normaux	82
SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE DES RÉSULTATS OBSERVÉS	89
CONCLUSIONS	95
Bibliographie.	97

